

09/857887
PCT/JP 00/00023

日 本 国 特 許 庁

06.01.00

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

JP 00/23

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1999年 1月 7日

REC'D 20 FEB 2000

出 願 番 号
Application Number:

平成11年特許願第001898号

出 願 人
Applicant(s):

武田薬品工業株式会社

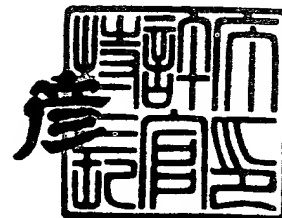
**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 2月14日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Patent Office

近 藤 隆 彦



出証番号 出証特2000-3004990

【書類名】 特許願

【整理番号】 A98251

【提出日】 平成11年 1月 7日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07C 31/24

【発明の名称】 ポリオール類、その製造法および用途

【請求項の数】 17

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府茨木市松ヶ本町5番41号 レジオン小島306

 【氏名】 神山 圭司

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県西宮市両度町5番1-201号

 【氏名】 錦見 裕司

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府高槻市竹の内町68番1号

 【氏名】 蓮岡 淳

【発明者】

 【住所又は居所】 奈良県生駒市小瀬町720番地の74

 【氏名】 中尾 雅文

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府豊能郡豊能町東ときわ台6丁目6番地の11

 【氏名】 宮川 権一郎

【発明者】

 【住所又は居所】 滋賀県近江八幡市鷹飼町498番地11-803号

 【氏名】 秋山 洋子

【特許出願人】

 【識別番号】 000002934

 【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

 【代表者】 武田 國男

【代理人】

【識別番号】 100073955

【弁理士】

【氏名又は名称】 朝日奈 忠夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100110456

【弁理士】

【氏名又は名称】 内山 務

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9000053

【包括委任状番号】 9721047

【プルーフの要否】 要

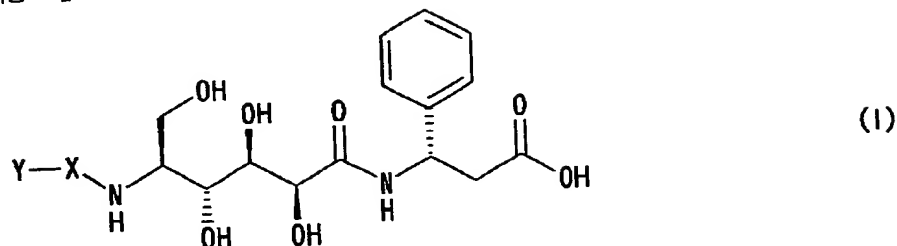
【書類名】明細書

【発明の名称】ポリオール類、その製造法および用途

【特許請求の範囲】

【請求項1】式：

【化1】



【式中、XはL-セリン残基、L-アスパラギン残基または(S)-2-アミノ酪酸残基を、Yは α -L-アミノ酸残基を示す】で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグ。

【請求項2】Xが(S)-2-アミノ酪酸残基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】Yがノルバリン残基、イソロイシン残基またはメチオニン残基である請求項1記載の化合物。

【請求項4】(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(L-ノルバリン-(S)-2-アミノブチリル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸である請求項1記載の化合物。

【請求項5】(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(L-イソロイシン-(S)-2-アミノブチリル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸である請求項1記載の化合物。

【請求項6】請求項1記載の化合物を含有してなる医薬組成物。

【請求項7】抗ヘリコバクター・ピロリ剤である請求項6記載の組成物。

【請求項8】ヘリコバクター・ピロリ感染疾患予防治療剤である請求項7記載の抗ヘリコバクター・ピロリ剤。

【請求項 9】 ヘリコバクター・ピロリ感染疾患が胃もしくは十二指腸潰瘍、胃炎、胃癌または胃 MALT リンパ腫である請求項 8 記載の抗ヘリコバクター・ピロリ剤。

【請求項 10】 請求項 1 記載の化合物とそれ以外の抗菌剤および／または潰瘍治療剤とを組み合わせるなる抗ヘリコバクター・ピロリ剤。

【請求項 11】 胃粘膜付着性組成物である請求項 6 記載の組成物。

【請求項 12】 胃粘膜付着性組成物が (a) 請求項 1 記載の化合物、(b) 脂質および／またはポリグリセリン脂肪酸エステルおよび (c) 水で粘性を生じる物質を含有することを特徴とする請求項 11 記載の組成物。

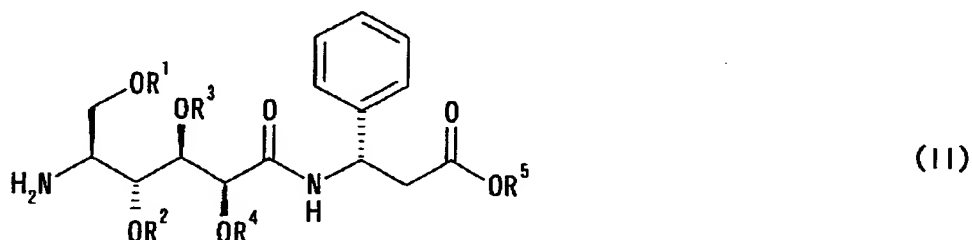
【請求項 13】 (c) 水で粘性を生じる物質が、アクリル酸系重合体である請求項 12 記載の組成物。

【請求項 14】 (d) 水で粘性を生じる物質の膨潤剤をさらに含有する請求項 12 記載の組成物。

【請求項 15】 (d) 水で粘性を生じる物質の膨潤剤が、カドランおよび／または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである請求項 14 記載の組成物。

【請求項 16】 式：

【化 2】



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ水酸基の保護基あるいは水素原子を、 R^5 はカルボキシル基の保護基あるいは水素原子を示す〕で表わされる化合物、その塩あるいはそのアミノ基の反応性誘導体と、式：

【化 3】

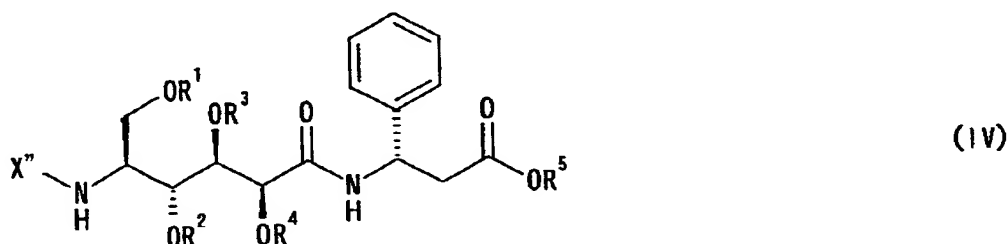


〔式中、 X' は保護されていてもよい L-セリン残基、保護されていてもよい L

ーアスパラギン残基または (S) - 2 - アミノ酪酸残基を、Y' は保護されていてもよい α - L - アミノ酸残基を示す] で表される化合物、その塩あるいはそのカルボキシル基の反応性誘導体とを反応させ、必要により脱保護することを特徴とする請求項 1 記載の化合物の製造法。

【請求項 17】式：

【化 4】



〔式中、X'' は保護されていてもよい L - セリン残基、保護されていてもよい L - アスパラギン残基または (S) - 2 - アミノ酪酸残基を、R¹、R²、R³ および R⁴ はそれぞれ水酸基の保護基あるいは水素原子を、R⁵ はカルボキシル基の保護基あるいは水素原子を示す〕で表わされる化合物その塩あるいはそのアミノ基の反応性誘導体と、式：

【化 5】

Y' - OH

(V)

〔式中、Y' は保護されていてもよい α - L - アミノ酸残基を示す〕で表される化合物、その塩あるいはそのカルボキシル基の反応性誘導体とを反応させ、必要により脱保護することを特徴とする請求項 1 記載の化合物の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はポリオール類、その製造法および用途に関する。より詳しくは本発明は医薬例えば胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の予防治療剤として有用な生理活性作用を有する化合物およびそれを含んでなる抗ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) 剤に関する。

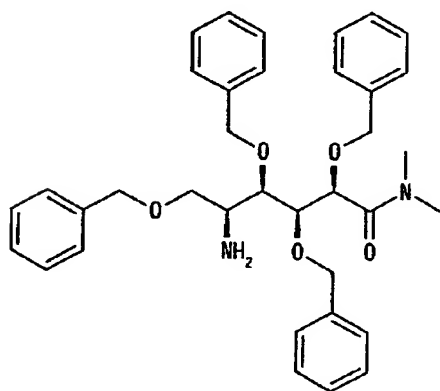
【0002】

【従来の技術】

消化管内で有害な作用を及ぼす菌、例えばヘリコバクター・ピロリは、ヘリコバクター (Helicobacter) 属に属するグラム陰性の微好気性細菌であり、胃炎、十二指腸潰瘍、胃潰瘍等の再発の大きな原因となる可能性が示唆されている。

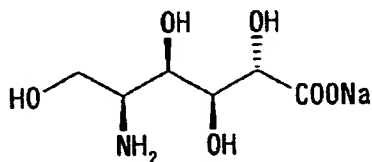
このヘリコバクター・ピロリの感染に起因する各種疾患の治療には、現在、ビスマス製剤と抗生物質の二剤併用や、ビスマス製剤、メトロニダゾール (米国特許第2,944,061号) およびテトラサイクリン (例えば米国特許第2,712,517号) もしくはアモキシシリン (米国特許第3,192,198号) の三剤併用等による化学療法が行われている。プロトンポンプ阻害薬、アモキシシリンおよびクラリスロマイシンの三剤を併用することが有効であることが見出されている (Gut 1995, 37 巻 (supplment 1) : A365) (Gastroenterology 1996, 110 巻 : A171)。これらビスマス製剤、抗生物質およびメトロニダゾール等は、内服の形で投与されている。

一方、ポリオール類として、PCT国際出願公開 WO93/06838 には
【化6】



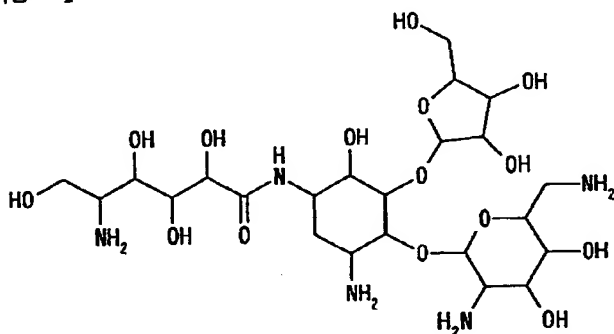
、Acta Chemica Scandinavica B 36, 515-518 (1982) には

【化 7】



が合成中間体として開示されており、Carbohydr. Res., 28(2), 263 (1973)には

【化 8】



がグラム陰性菌に有効であると記載されている。

薬効成分の効果をより有効に発揮させ、また副作用を軽減するために、例えばアモキシシリンを胃粘膜付着性製剤とすることにより、胃内でのアモキシシリンの滞留時間を延長し、アモキシシリンを適当な速さで放出し、薬効成分を生体により有効に利用させる試みが行われている(WO94/00112号公報)。また、胃の中に薬効成分を滞留させ長時間接触させることでヘリコバクター・ピロリの除菌率が高くなることが報告されている(Scand. J. Gastroenterol. 29. 16-42(1994))。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、上記のビスマス製剤、抗生物質およびメトロニダゾール等は、ヘリコバクター・ピロリの増殖を阻止する十分な濃度をその増殖箇所に維持するために、一日に大量投与する必要がある、それによって嘔吐、下痢等の副作用が発現するなど、多くの問題がある。そこで本発明は、優れた抗菌活性、特にヘリコバクター・ピロリなどのヘリコバクター属菌に対する強い抗菌活性を有し、副作用が少なく臨床上優れた予防治療効果を発揮する新しい医薬を提供するもので

ある。

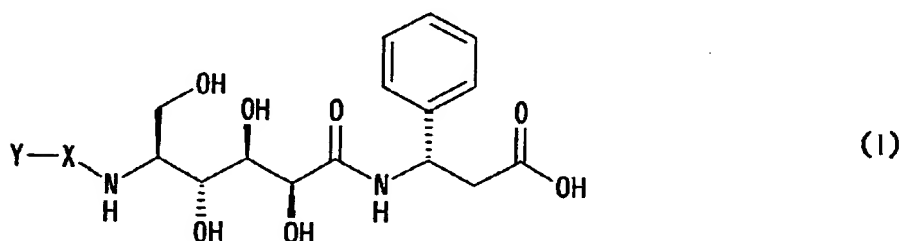
また、本発明は、従来の胃粘膜付着性製剤に比べて粘膜付着性に優れ、薬効成分の効果を飛躍的に向上させた医薬組成物を提供するものであり、特に、抗ヘリコバクター・ピロリ活性、副作用、効果持続時間等の点で優れた効果を示し、かつ、より安全性の高い抗ヘリコバクター・ピロリ製剤あるいは消化性潰瘍の予防、治療、再発防止剤、例えば、胃・十二指腸潰瘍治療剤等を提供しようとするものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、窒素原子にジペプチド Y-X が直接結合していることに化学構造上の特異性を有する式：

【化9】



〔式中、XはL-セリン残基、L-アスパラギン残基または(S)-2-アミノ酪酸残基を、Yは α -L-アミノ酸残基を示す〕で表される新規なポリオール類を初めて合成し、この化合物がその特異な化学構造上に基づいて予想外にも消化管内で有害な作用を及ぼす菌に対して優れた医薬効果特に強い抗ヘリコバクター属菌作用を有していること、さらに副作用が少ない等の臨床上の医薬として優れた性質を有していることを見出した。

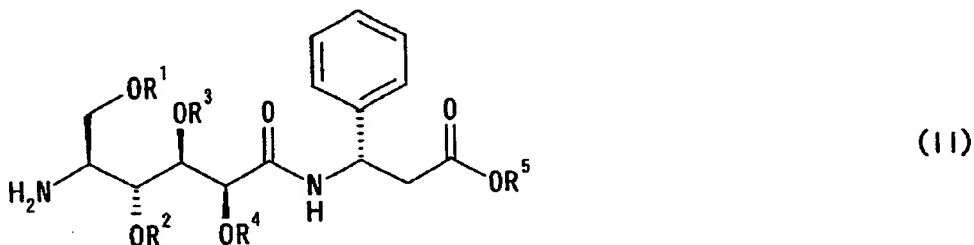
また、本発明化合物を胃粘膜付着性医薬組成物にすることにより、予想外にその抗ヘリコバクター・ピロリ作用等の薬効成分の効果を増強し、かつ安全性が高く胃粘膜付着性に優れ、薬効成分の効果を飛躍的に向上させた胃・十二指腸潰瘍治療剤等の医薬組成物が得られることを初めて見出した。そしてこれらの知見に基づき本発明を完成した。

【0005】

即ち本発明は、

- (1) 式 (I) で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグ、
- (2) 上記 (1) 記載の化合物を含有してなる医薬組成物、
- (3) 式：

【化 10】



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ水酸基の保護基あるいは水素原子を、 R^5 はカルボキシル基の保護基あるいは水素原子を示す〕で表わされる化合物、その塩あるいはそのアミノ基の反応性誘導体と、式：

【化 11】

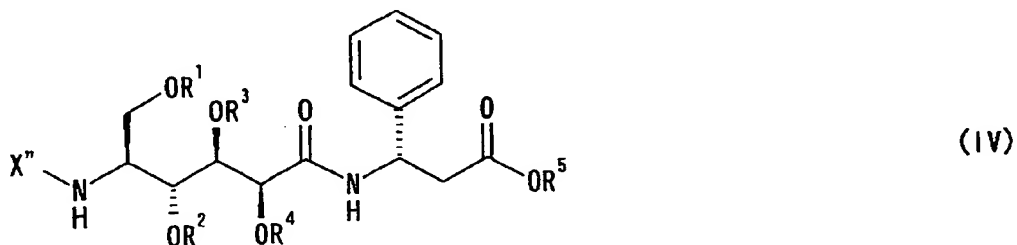
$Y'-X'-OH$

(III)

〔式中、 X' は保護されていてもよいL-セリン残基、保護されていてもよいL-アスパラギン残基または (S)-2-アミノ酪酸残基を、 Y' は保護されていてもよい α -L-アミノ酸残基を示す〕で表される化合物、その塩あるいはそのカルボキシル基の反応性誘導体とを反応させ、必要により脱保護することを特徴とする上記 (1) 記載の化合物の製造法、および

- (4) 式：

【化 12】



〔式中、X” は保護されていてもよい L-セリン残基、保護されていてもよい L-アスパラギン残基または (S)-2-アミノ酪酸残基を示し、その他の記号は前記と同意義である〕で表わされる化合物その塩あるいはそのアミノ基の反応性誘導体と、式：

【化 13】

$Y'-OH$

(V)

〔式中、Y' は前記と同意義である〕で表される化合物、その塩あるいはそのカルボキシル基の反応性誘導体とを反応させ、必要により脱保護することを特徴とする上記 (1) 記載の化合物の製造法に関する。

【0006】

上記式 (I) 中、X で示される L-セリン残基、L-アスパラギン残基および (S)-2-アミノ酪酸残基はそれぞれ L-セリン、L-アスパラギンおよび (S)-2-アミノ酪酸のカルボキシル基から OH を除き、さらにアミノ基から水素 1 個を除いた基である。上記式 (I) 中、X で示されるこれらのアミノ酸残基はカルボキシル基から OH を除いたカルボニル基で 5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル基のアミノ基に結合し、アミノ基から水素 1 個を除いた NH 基で Y に結合している。X としては (S)-2-アミノ酪酸残基が好ましい。

上記式 (I) 中、Y で示される α -L-アミノ酸残基は α -L-アミノ酸のカルボキシル基から OH を除いた基であり、このカルボキシル基から OH を除いたカルボニル基で X に結合している。上記 α -L-アミノ酸としては、たとえばアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、ロイシン、イソロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン等のアミノ酸やその他、ノルバリン、ノルロイシン、2-アミノアジピン酸、2-アミノ酪酸、2-アミノイソ酪酸、2-アミノ-4-ペンテン酸、1-アミノシクロプロパンカルボン酸、1-アミノシクロペンタンカルボン酸、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸、チロニン、オルニチン、ヒドロ

キシプロリン、ヒドロキシリジン、(2-ナフチル)アラニン、アザグリシン等が挙げられる。これらの中でも、ノルバリン、イソロイシンおよびメチオニン等が好ましい。

【0007】

上記式 (I I) および (I V) 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 で示される水酸基の保護基は、ペプチド化学の分野において、通常水酸基の保護基として知られているものをいう。このような水酸基の保護基としては、例えば *tert*-ブチル基、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、*tert*-ブトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、メチルチオメチル、2-テトラヒドロピラニル、4-メトキシ-4-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロピラニル、ベンジル、*p*-メトキシベンジル、*p*-ニトロベンジル、*o*-ニトロベンジル、2,6-ジクロロベンジル、トリチル、イソプロピリデン、シクロヘキシリデン、ベンジリデン、*p*-メトキシベンジリデン等のエーテルを形成するタイプの保護基；例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、イソプロピルジメチルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジフェニルシリル、トリベンジルシリル、トリフェニルシリル、メチルジフェニルシリル、ジ-*tert*-ブチルシリレン等のシリルエーテルを形成するタイプの保護基；例えばホルミル、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、ピバロイル、ベンゾイル、ベンジルオキシカルボニル、2-ブロモベンジルオキシカルボニル、環状カルボナート等のエステルを形成するタイプの保護基等が挙げられる。これらの中でも、アセチル基等が好ましい。

上記式 (I I) および (I V) 中、 R^5 で示されるカルボキシル基の保護基はペプチド化学の分野において、通常カルボキシル基の保護基として知られているものをいう。このようなカルボキシル基の保護基としては、たとえばメチル、エチル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ベンジルオキシメチル、*tert*-ブチル、ベンジル、*p*-メトキシベンジル、*p*-ニトロベンジル、*o*-ニトロベンジル、ベンズヒドリル、トリチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、アリル、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェナシ

ル等のエステルを形成するタイプの保護基；例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、ジメチルフェニルシリル等のシリルエステルを形成するタイプの保護基等が挙げられる。これらの中でも、ベンズヒドリル等が好ましい。

【0008】

上記式（III）中、X' で示される保護されていてもよいL-セリン残基、保護されていてもよいL-アスパラギン残基または（S）-2-アミノ酪酸残基はそれぞれ保護されていてもよいL-セリン、保護されていてもよいL-アスパラギンまたは（S）-2-アミノ酪酸からOHを除き、さらにアミノ基から水素1個を除いた基である。上記式（III）中、X' で示される保護されていてもよいL-セリン残基、保護されていてもよいL-アスパラギン残基または（S）-2-アミノ酪酸残基は、保護されていないL-セリン残基、保護されていないL-アスパラギン残基またはL-（S）-2-アミノ酪酸残基の他、水酸基が保護されたL-セリン残基、カルバモイル基が保護されたL-アスパラギン残基であってもよい。保護されたL-セリン残基は水酸基が保護されたものであり、保護されたL-アスパラギン残基はカルバモイル基が保護されたものである。L-セリン残基の水酸基の保護基としては、前記R¹、R²、R³およびR⁴で示される水酸基の保護基として述べたものが挙げられる。これらの中でも、tert-ブチル基等が好ましい。L-アスパラギン残基のカルバモイル基の保護基としては、たとえばキサンチル基、4-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、ベンズヒドリル基、4,4'-ジメトキシベンズヒドリル基等が挙げられる。これらの中でも、トリフェニルメチル基等が好ましい。

一方、上記式（IV）中、X'' で示される保護されていてもよいL-セリン残基、保護されていてもよいL-アスパラギン残基または（S）-2-アミノ酪酸残基は、それぞれ保護されていてもよいL-セリン、保護されていてもよいL-アスパラギンまたはL-（S）-2-アミノ酪酸のカルボキシル基からOHを除いた基である。上記式（IV）中、X'' はカルボキシル基からOHを除いたカルボニル基で5-アミノ-2,3,4,6-テトラヒドロキシヘキサノイル基のアミノ基に結合している。上記式（IV）中、X'' で示される保護されていてもよ

いL-セリン残基、保護されていてもよいL-アスパラギン残基または(S)-2-アミノ酪酸残基は、保護されていないL-セリン残基、保護されていないL-アスパラギン残基またはL-(S)-2-アミノ酪酸残基の他、水酸基が保護されたL-セリン残基、カルバモイル基が保護されたL-アスパラギン残基であってもよい。L-セリン残基の水酸基の保護基、L-アスパラギン残基のカルバモイル基の保護基はX'で述べたものが挙げられる。

【0009】

上記式(III)および(V)中、Y'で示される保護されていてもよい α -L-アミノ酸残基は、上記Yで示される α -L-アミノ酸残基の他、これらの α -L-アミノ酸残基が有するアミノ基、また α -L-アミノ酸残基がカルボキシル基、水酸基、カルボニル基を有する場合にはその一部または全部が保護されたものでもよい。これらのアミノ基、カルボキシル基、水酸基、カルボニル基の保護は、通常ペプチド化学の分野においてそれぞれアミノ基の保護基、カルボキシル基の保護基、水酸基の保護基およびカルボニル基の保護基として知られている保護基によって保護されているものをいう。

このようなアミノ基の保護基としては例えばホルミル、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、アセトアセチル、*o*-ニトロフェニルアセチル等のアミドを形成するタイプの保護基；例えばtert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-クロロベンジルオキシカルボニル、2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル、1-メチル-1-(4-ビフェニリル)エトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、9-アントリルメトキシカルボニル、イソニコチニルオキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル等のカルバメートを形成するタイプの保護基；ならびにトリチル、フタロイル等が挙げられる。これらの中でも、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル等が好ましい。

【0010】

カルボニル基の保護基としては、例えばジメチル、ジエチル、ジベンジル、ジアセチル等のアセタールやケタール、もしくはジチオアセタールやジチオケタールを形成するタイプの保護基；置換されていてもよい1,3-ジオキサン、1,3-ジオキソラン類を形成するタイプや1,3-ジチアンや1,3-ジチオランを形成するタイプ、さらには、N,N-ジメチル、2,4-ジニトロフェニル等の置換ヒドラゾン形成するタイプの保護基等が挙げられる。これらの中でも、1,3-ジオキサン等が好ましい。

カルボキシル基の保護基としては、前記R⁵で示されるカルボキシル基の保護基として述べたものが挙げられる。これらの中でも、tert-ブチル基やベンジル基等が好ましい。

また水酸基の保護基としては、前記R¹、R²、R³およびR⁴で示される水酸基の保護基として述べたものが挙げられる。

上記式(I)で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容しうる塩基との塩または酸との塩があげられる。塩基との塩としては、例えばアルカリ金属（例、ナトリウム、カリウム等）との塩あるいはアルカリ土類金属（例、カルシウム、マグネシウム等）との塩等が挙げられる。酸との塩としては、例えば無機酸（例、塩酸、臭化水素、ヨウ化水素、硫酸、リン酸等）との塩あるいは有機酸（例、酢酸、プロピオン酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ケイ皮酸、フマル酸、リンゴ酸、シュウ酸等）との塩等が挙げられる。

【0011】

上記式(I)で表される化合物またはその塩〔以下単に化合物(I)という〕のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物等が挙げられ、例えば、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペン

チルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物、化合物(I)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物、例えば、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物、あるいは、化合物(I)のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物、例えば、化合物(I)のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)、(II)および(III)から製造することができる。

【0012】

また化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。

また、化合物(I)は水和物および非水和物のいずれであってもよい。

本発明の化合物(I)の製造法を以下に述べる。

本発明化合物(I)は、例えば式(II)で表わされる化合物、その塩あるいはそのアミノ基における反応性誘導体[以下単に化合物(II)という]と、式(III)で表される化合物、その塩あるいはそのカルボキシル基における反応性誘導体[以下単に化合物(III)という]とを反応させることにより、あるいは、式(IV)で表わされる化合物、その塩あるいはそのアミノ基における反応性誘導体[以下単に化合物(IV)という]と、式(V)で表される化合物、その塩あるいはそのカルボキシル基における反応性誘導体[以下単に化合物(V)という]とを反応させ、必要により脱保護することにより製造することができる。

る。

【0013】

上記化合物 (I I) および化合物 (I V) において、アミノ基における反応性誘導体は、それぞれ化合物 (I I I) および (V) と反応し、ペプチド結合を形成するものをいい、例えば、化合物 (I I) および化合物 (I V) のアミノ基がトリメチルシリル化、トリメチルスタニル化された化合物等が挙げられる。

上記化合物 (I I I) および化合物 (V) においてカルボキシル基における反応性誘導体は、それぞれ化合物 (I I) および化合物 (I V) と反応し、ペプチド結合を形成するものをいい、例えば、酸ハロゲン化物法、アジド法、混合酸無水物法 (“他の酸”として塩化イソブチルオキシカルボニルや塩化ピバル酸等が用いられる)、対称酸無水物法、さらには縮合剤として N, N'-カルボジイミダゾール、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン、ジエチルホスホロシアニダート、ジフェニルホスホリルアジド、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム・テトラフルオロボレイト、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス-ピロリジノ-ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート、プロモートリス-ピロリジノ-ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート、2-(5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド)-テトラメチルウロニウム・テトラフルオロボレイト等を用いる方法、また4-ジメチルアミノピリジン、3-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の存在下に上記縮合剤を作用させる方法、もしくはこれらを用いた活性エステル法等を用いることにより、それぞれ式 (I I I) で表される化合物および式 (V) で表される化合物から製造することがで

きる。

【0014】

化合物(II)と化合物(III)の反応および化合物(IV)と化合物(V)の反応は、通常溶媒中で行われる。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、例えばヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の飽和炭化水素類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエトキシメタン等のエーテル類、例えばアセトニトリル等のニトリル類、例えばアセトン等のケトン類、例えばジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、例えばN、N-ジメチルホルムアミド等の酸アミド類、例えば酢酸エチル等のエステル類等、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類または水が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種以上を適当な割合、例えば1:1ないし1:10の割合で混合して用いてもよい。化合物(III)あるいは化合物(V)の使用量は、それぞれ化合物(II)あるいは化合物(IV)1当量に対し通常、0.5ないし10当量である。反応温度は、通常-80ないし100℃、好ましくは-50ないし50℃程度である。反応時間は、1ないし96時間、好ましくは1ないし72時間程度である。

【0015】

上記の反応において、アミノ基、カルボキシ基、水酸基、カルボニル基等反応に関与しない基が保護されている場合には、ついで脱保護反応に付すことにより、化合物(I)を製造することができる。

これらのアミノ基の保護基、水酸基の保護基、カルボニル基の保護基およびカルボキシ基の保護基を除去する方法としては、例えば酸による方法、塩基による方法、還元による方法、紫外線による方法、ヒドラジンによる方法、フェニルヒドラジンによる方法、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウムによる方法、テトラブチルアンモニウムフルオリドによる方法、酢酸パラジウムによる方法、塩化水銀による方法、ルイス酸による方法等が挙げられ、これら一般的な方法あるいはその他の公知の手段を適宜選択して用いることができる。

ここで、酸による方法は、アミド、エステル、シリルエステル、シリルエーテ

ル等を加水分解する一般的な方法の一つであり、対応する保護基の脱離に適用される。例えば *tert*-ブトキシカルボニル、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、9-アントリルメトキシカルボニル、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル、トリチル等で保護されたアミノ基；例えばメトキシメチル、*tert*-ブトキシメチル、2-テトラヒドロピラニル、4-メトキシ-4-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、トリチル等で保護されたヒドロキシル基等の脱保護にも繁用される。使用される酸の好適な例としては、例えばギ酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸等の有機酸；例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸等が挙げられる。

【0016】

塩基による方法は、酸による方法と同様にアミド、エステル等を加水分解する一般的な方法の一つであり、対応する保護基の脱離に適用される。例えば、9-フルオレニルメトキシカルボニルで保護されたアミノ基の脱保護には有機塩基類が有効に用いられる。使用される塩基の好適な例としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等の水酸化アルカリ土類金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等の炭酸アルカリ土類金属、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の酢酸アルカリ金属、リン酸カルシウム、リン酸マグネシウム等のリン酸アルカリ土類金属、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム等のリン酸水素アルカリ金属ならびにアンモニア水等の無機塩基；例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、*N*-メチルピロリジン、ピペリジン、*N*-メチルピペリジン、*N*-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等の有機塩基等が挙げられる。

【0017】

還元による方法は、例えばトリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、*o*-

ニトロフェニルアセチル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニル、イソニコチニルオキシカルボニル、トリチル等で保護されたアミノ基；例えばベンジル、p-ニトロベンジル等で保護されたヒドロキシル基；例えばベンジルオキシメチル、ベンジル、p-ニトロベンジル、フェナシル、2,2,2-トリクロロエチル、ベンズヒドリル等で保護されたカルボキシル基等の脱保護に適用される。使用される還元法の好適な例としては、例えば水素化ホウ素ナトリウムによる還元、亜鉛／酢酸による還元、接触還元等が挙げられる。

紫外線による方法は、例えばo-ニトロベンジルで保護されたヒドロキシル基ならびにカルボキシル基の脱保護に用いられる。

ヒドラジンによる方法は、例えばフタロイルで保護されたアミノ基（例えばタルイミド基等）の脱保護に用いられる。

フェニルヒドラジンによる方法は、例えばアセトアセチルで保護されたアミノ基の脱保護に用いられる。

【0018】

N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウムによる方法は、例えばクロロアセチルで保護されたアミノ基ならびにヒドロキシル基の脱保護に用いられる。

テトラブチルアンモニウムフルオリドによる方法は、例えば2-トリメチルシリルエチルカルバメート、シリルエーテル類ならびにシリルエステル類から保護基を除去し、それぞれアミノ基、ヒドロキシル基ならびにカルボキシル基を得る方法として用いられる。

酢酸パラジウムによる方法は、例えばアリルエステルから保護基を除去してカルボキシル基を得る方法として用いられる。

塩化水銀による方法は、例えばメチルチオメチルで保護されたヒドロキシル基の脱保護に用いられる。

ルイス酸による方法は、例えば2-メトキシエトキシメチルで保護されたヒドロキシル基の脱保護に用いられる。使用されるルイス酸の好適な例としては、例えば臭化亜鉛、四塩化チタン等が挙げられる。

また上記した一連の反応で得られる、中間体、生成物、最終生成物は、必要に応じて、公知のあるいはそれに準ずる分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【0019】

上記化合物(II)中、(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸[式(II)において $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=H$ の化合物]はたとえば醗酵法によって得られる天然物(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸(HC-70111)にアクチナーゼEを反応させることによって製造することができる。また、化合物(II)中、 $R^1\sim R^4$ が水酸基の保護基である化合物や R^5 がカルボキシル基の保護基である化合物は(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸[式(II)において $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=H$ の化合物]にペプチド化学の分野において知られている方法により保護基を導入することによって製造することができる。たとえば(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸にジフェニルジアゾメタンを反応させてカルボキシル基をベンズヒドリル化することにより式(II)中、 $R^5=CHPh_2$ 、 $R^1=R^2=R^3=R^4=H$ の化合物を製造することができる。

また、式(II)中、 $R^5=CHPh_2$ 、 $R^1=R^2=R^3=R^4=H$ の化合物のアミノ基を例えば9-フルオレニルメトキシカルボニル基で保護し、4個の水酸基を無水酢酸でアセチル化し、アミノ基の保護基を除去することにより、式(II)中、 $R^5=CHPh_2$ 、 $R^1=R^2=R^3=R^4=COCH_3$ の化合物を製造することができる。

上記化合物(III)はたとえばアミノ基、水酸基、カルボニル基等の反応に関与するカルボキシル基以外の官能基が保護されていてもよい α -L-アミノ酸

とカルボキシル基と水酸基が保護されていてもよいL-セリン、カルボキシル基とカルバモイル基が保護されていてもよいL-アスパラギンあるいはカルボキシル基が保護されていてもよい(S)-2-アミノ酸を反応させ、カルボキシル基の保護基を除去し、また必要によりその他の官能基の保護基を除去することにより製造することができる。

【0020】

上記化合物(IV)はたとえば、上記の方法で得られる化合物(II)に、アミノ基が保護され水酸基が保護されていてもよいL-セリン、アミノ基が保護されカルバモイル基が保護されていてもよいL-アスパラギンあるいはアミノ基が保護された(S)-2-アミノ酸を反応させ、ついでアミノ基の保護基を除去することにより製造することができる。

上記化合物(V)中、Y'が保護された α -L-アミノ酸酸残基であるものはたとえば α -L-アミノ酸のカルボキシル基以外の官能基を常法により保護することにより製造することができる。

本発明化合物(I)は、毒性が低く、優れた医薬用生理活性作用を有し、例えば抗菌作用、特にヘリコバクター・ピロリに代表されるヘリコバクター属菌に対する強い抗菌活性を有するために、ヘリコバクター・ピロリの感染または/および感染したヘリコバクター・ピロリが産生するアンモニアに起因する疾患〔例えば、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、胃炎(慢性胃炎を含む)、胃癌、胃MALTLリンパ腫、肝性脳症、糖尿病、じんま疹等〕、特に十二指腸潰瘍、胃炎、胃MALTLリンパ腫の予防又は治療に有効である。

また、本発明製剤において化合物(I)は、他の抗菌剤および抗潰瘍剤と併用して投与することもできる。

【0021】

上記、化合物(I)と併用することができる他の抗菌剤としては、例えば、ニトロイミダゾール抗生物質(例えば、チニダゾールおよびメトロニダゾール)、テトラサイクリン類(例えば、テトラサイクリン、ドキシサイクリンおよびミノサイクリン)、ペニシリン類(例えば、アモキシシリン、アンピシリンおよびメズロシリン)、セファロスポリン類(例えば、セファクロル、セファドロキシル

、セファドリン、セフロキシム、セフロキシムアクセチル、セファレキシム、セフポドキシムプロキシチル、セフトジジムおよびセフトリアクソン）、カルバペネム類（例えば、イミペネムおよびメロペネム）、アミノグリコシド類（例えば、パロモマイシン）、マクロリド抗生物質（例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシンおよびアジスロマイシン）、リンコサミド抗生物質（例えば、クリンダマイシン）、リファマイシン類（例えば、リファンピシン）並びにニトロフラントインを挙げることができる。また、化合物（I）と併用することができる抗潰瘍剤としては、例えばプロトンポンプ阻害剤（例えば、ランソプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、レミプラゾール等）またはH₂ アンタゴニスト（例えば、ラニチジン、シメチジンおよびファモチジン等）等が挙げられる。

【0022】

上記他の抗菌剤および抗潰瘍剤は二種以上組合せて用いることができる。この場合上記他の抗菌剤の投与量は経口投与の場合成人1日当り1～500mg、好ましくは5～200mgであり、上記抗潰瘍剤の投与量は経口投与の場合成人1日当り0.5～1000mg、好ましくは1～500mgである。

従って、本発明化合物（I）を含有する本発明組成物（製剤）は、例えば安全な抗菌剤および抗潰瘍剤等として、ヒト等の哺乳動物（例えば、人、犬、猫、サル、ラット、マウス、馬、牛等）に、単独または薬理学的に許容されうる単体と共に、経口的又は非経口的に投与することができるが、通常は経口的な投与が好ましい。

経口投与する場合の剤形の例としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等があげられる。また、非経口投与する場合の剤形としては、例えば注射剤、注入剤、点滴剤、坐剤等があげられる。

【0023】

経口剤は胃粘膜付着性組成物（胃粘膜付着性製剤）として投与するのが好ましい。

本発明の胃粘膜付着性組成物は、例えば、（a）抗ヘリコバクター・ピロリ作

用を示す化合物 (I)、(b) 脂質および／またはポリグリセリン脂肪酸エステル、および (c) 水で粘性を生じる物質（水の存在により胃粘膜に吸着するに十分な粘性を生じる物質、以下、粘性物質ということもある）を含有する組成物であり、例えば、胃粘膜に付着および／または胃粘膜内に滞留（少なくとも胃等の粘膜に付着および／または胃内に滞留）して、薬効成分（例えば、抗ヘリコバクター・ピロリ作用物質）を適当な速度で放出し、増強された薬効活性（抗ヘリコバクター・ピロリ活性等）を発揮するものである。胃粘膜付着性組成物は、上記 (a)、(b) および (c) 成分の他に、(d) 水で粘性を生じる物質の膨潤剤（例えば、カードランおよび／または低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等）を含有する組成物が好ましい。該組成物は、その形状も、本発明の目的が達成される限り特に限定されないが、固形のものが好ましく、とりわけマトリックス状またはマトリックスを含有するもの等が好ましい。該マトリックスとしては例えば、上記 (a)、(b) ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび (c) を配合してなる胃粘膜付着性マトリックス、または (a)、(b) 脂質および (c) を配合してなる胃粘膜付着性マトリックス等が挙げられる。該胃粘膜付着性マトリックスの好ましい例としては、(b) ポリグリセリン脂肪酸エステルを配合してなる胃粘膜付着性マトリックス等が挙げられる。本発明の胃粘膜付着性組成物として好ましくは、さらに (d) 水で粘性を生じる物質の膨潤剤を含有する組成物である。

前記 (a)、(b)、(c) および／または (d) の成分を含有する胃粘膜付着性マトリックスとしては、ポリグリセリン脂肪酸エステルまたは脂質を含むマトリックスの中に粘性物質が分散しているもの、またはそのマトリックスが粘性物質で被覆されているもの等が好ましい。胃粘膜付着性マトリックスの融点は例えば約 30 ないし約 120℃、好ましくは約 40 ないし約 120℃である。

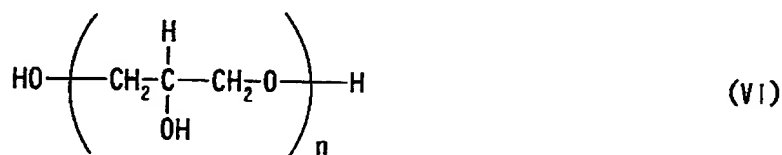
【0024】

本発明に用いられるポリグリセリン脂肪酸エステルとしては、ポリグリセリンと脂肪酸のエステルであるかぎりモノエステルまたはポリエステル（ジエステル、トリエステル等）のいずれでもよい。ポリグリセリン脂肪酸エステルは、結晶多形を示さず、しかも薬効成分との相互作用が殆どないという特性を有するため、共存する薬効成分が殆ど失活せず、長期にわたり安定に保持される。

ポリグリセリンは、「1分子中に n 個（環状）～ $(n+2)$ 個（直鎖・分枝状）の水酸基と、 $(n-1)$ 個（直鎖・分枝状）～ n 個（環状）のエーテル結合を有する多価アルコール」 { “ポリグリセリンエステル” 阪本薬品工業株式会社編集、発行（1994年10月4日） } であり、直鎖もしくは分枝状のいずれでもよい。

例えば下記式

【化 14】



（式中、 n は重合度を示し、2以上の整数である。）で表される化合物等が使用できる。 n は通常、約2ないし約50、好ましくは約2ないし約20、さらに好ましくは約2ないし約10である。

該ポリグリセリンの具体例としては、例えばジグリセリン、トリグリセリン、テトラグリセリン、ペンタグリセリン、ヘキサグリセリン、ヘプタグリセリン、オクタグリセリン、ノナグリセリン、デカグリセリン、ペンタデカグリセリン、エイコサグリセリン、トリアコンタグリセリン等が挙げられる。これらポリグリセリンの中でも例えば、テトラグリセリン、ヘキサグリセリン、デカグリセリン等が汎用される。

脂肪酸としては、例えば、炭素数約8ないし約40、好ましくは約12ないし約25、さらに好ましくは約15ないし約22の飽和または不飽和脂肪酸等が挙げられる。該脂肪酸としては、例えばステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、リノール酸、リノレン酸、リシノール酸、カプリル酸、カプリン酸、ベヘン酸等が好ましい。

【0025】

ポリグリセリン脂肪酸エステルの具体例としては、例えばベヘン酸ヘキサ（テトラ）グリセリド、カプリル酸モノ（デカ）グリセリド、カプリル酸ジ（トリ）グリセリド、カプリン酸ジ（トリ）グリセリド、ラウリン酸モノ（テトラ）グリセリド、ラウリン酸モノ（ヘキサ）グリセリド、ラウリン酸モノ（デカ）グリセ

リド、オレイン酸モノ（テトラ）グリセリド、オレイン酸モノ（ヘキサ）グリセリド、オレイン酸モノ（デカ）グリセリド、オレイン酸ジ（トリ）グリセリド、オレイン酸ジ（テトラ）グリセリド、オレイン酸セスキ（デカ）グリセリド、オレイン酸ペンタ（テトラ）グリセリド、オレイン酸ペンタ（ヘキサ）グリセリド、オレイン酸デカ（デカ）グリセリド、リノール酸モノ（ヘプタ）グリセリド、リノール酸ジ（トリ）グリセリド、リノール酸ジ（トリ）グリセリド、リノール酸ジ（テトラ）グリセリド、リノール酸ジ（ヘキサ）グリセリド、ステアリン酸モノ（ジ）グリセリド、ステアリン酸モノ（テトラ）グリセリド、ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド、ステアリン酸モノ（デカ）グリセリド、ステアリン酸トリ（テトラ）グリセリド、ステアリン酸ペンタ（ヘキサ）グリセリド、ステアリン酸トリ（ヘキサ）グリセリド、ステアリン酸デカ（デカ）グリセリド、パルミチン酸モノ（テトラ）グリセリド、パルミチン酸モノ（ヘキサ）グリセリド、パルミチン酸モノ（デカ）グリセリド、パルミチン酸トリ（テトラ）グリセリド、パルミチン酸トリ（ヘキサ）グリセリド、パルミチン酸セスキ（ヘキサ）グリセリド、パルミチン酸ペンタ（テトラ）グリセリド、パルミチン酸ペンタ（ヘキサ）グリセリド、パルミチン酸デカ（デカ）グリセリド、ポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステル（ポリグリセリンポリリシノレート）等が挙げられる。

【0026】

好ましいポリグリセリン脂肪酸エステルとしては例えばベヘン酸ヘキサ（テトラ）グリセリド（例えば阪本薬品工業（株）製、商品名HB-310、理研ビタミン（株）製、ポエムJ-46B等）、ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド（例えば阪本薬品工業（株）製、商品名PS-310等）、ステアリン酸モノ（テトラ）グリセリド（例えば阪本薬品工業（株）製、商品名MS-310等）、ステアリン酸ペンタ（ヘキサ）グリセリド（例えば阪本薬品工業（株）製、商品名PS-500等）、ステアリン酸モノ（デカ）グリセリド、ポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステル（ポリグリセリンポリリシノレート（例えば、テトラグリセリンポリリシノレート（例えば阪本薬品工業（株）製、商品名CRS-75等）等））またはそれらの混合物等が挙げられる。

上記のポリグリセリン脂肪酸エステルは単独で、または2種以上、好ましくは2ないし3種の混合物として用いられる。

ポリグリセリン脂肪酸エステルの分子量は、通常約200ないし約5000、好ましくは約300ないし約3000、より好ましくは約2000ないし約3000である。ポリグリセリン脂肪酸エステルのHLB（親水性親油性バランス（Hydrophile-lipophile balance））は通常約1ないし約22、好ましくは約1ないし約15、さらに好ましくは約1ないし約9、とりわけ好ましくは約1ないし約4程度である。HLBの異なる2種以上のポリグリセリン脂肪酸エステルを適宜混合して目的とするHLBを調整してもよい。ポリグリセリン脂肪酸エステルのHLBを調整すると、薬効成分の放出性、および溶出性をコントロールできる。

【0027】

ポリグリセリン脂肪酸エステルは、薬効成分（例えば、抗ヘリコバクター・ピロリ作用物質等）、粘性物質、粘性物質の膨潤剤（例えば、カードランおよび／または低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等）の選択、組み合わせおよび組成物の形態等に応じて適宜選択することができるが、好ましくは常温（約15℃）で固型のものが使用される。ポリグリセリン脂肪酸エステルの融点は、例えば、約15℃ないし約80℃、好ましくは約30℃ないし約75℃、さらに好ましくは約45℃ないし約75℃程度である。

ポリグリセリン脂肪酸エステルは、薬効成分、医薬組成物の形態に応じて適宜選択することができるが、グリセリンの重合度が約2ないし約16である種々のグリセリン重合体のものが好ましく、特に約2ないし約10のものが好ましい。また、その（重合度+2）個の水酸基の少なくとも1つ、好ましくは約60%以上、好ましくは約80%以上に脂肪酸がエステル結合したものである。該脂肪酸は飽和型が好ましい。炭素数約6ないし約22個、さらに好ましくは約15ないし約25個、とりわけ好ましくは約18個ないし約22個の飽和脂肪酸である。エステル化結合する脂肪酸は同じ種類のものでも、異なる種類のものでもよい。

2種以上のポリグリセリン脂肪酸エステルを混合物として使用してする固形の本発明組成物を製造する場合、最終目的物である組成物が常温で固型である限り

、液状のポリグリセリン脂肪酸エステルと併用してもよい。

胃粘膜付着性マトリックスとして、ポリグリセリン脂肪酸エステルが用いられる場合、ポリグリセリン脂肪酸エステルの使用量は、例えば、組成物中約5ないし約98重量%、好ましくは約20ないし約95重量%、より好ましくは約40ないし約95重量%である。また、例えば重量換算で、組成物中の薬効成分に対して約0.01ないし約15000倍、好ましくは約0.1ないし約1000倍であり、より好ましくは約0.1ないし約100倍である。

【0028】

本発明に用いられる脂質としては、融点約40ないし約120℃、好ましくは約40ないし約90℃のものが挙げられる。

脂質としては、例えば、炭素数約14ないし約22の飽和脂肪酸（例えばミリスチン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、ベヘン酸またはその塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩））；炭素数約16ないし約22の高級アルコール（例えば、セチルアルコール、ステアリルアルコール等）；上記脂肪酸とのモノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド（例えば、1-モノステアリン、1-モノパルミチン）等である脂肪酸グリセリンエステル；油脂類（例えば、ヒマシ油、綿実油、牛脂等油脂およびこれらの硬化油）；ロウ（例えば、ミツロウ、カルナウバロウ、鯨ロウ等）；炭化水素類（例えば、パラフィン、マイクロクリスタリン等）；ホスホリピッド（例えば、水添レシチン等）等が挙げられる。これらの脂質の中でも、例えば油脂類、ロウ類、炭素数、約14ないし約22の飽和脂肪酸、炭素数約16ないし約22の高級アルコール、炭化水素類等が好ましく、さらに硬化綿実油、硬化ヒマシ油、硬化大豆油、カルナウバロウ、ステアリン酸、ステアリルアルコール、マイクロクリスタリンワックス等が好ましい。特に好ましくは硬化ヒマシ油、カルナウバロウである。

【0029】

胃粘膜付着性マトリックスとして脂質が用いられる場合、脂質の使用量は、例えば、組成物中約5ないし約98重量%、好ましくは約20ないし約95重量%、より好ましくは約40ないし約95重量%である。また、例えば重量換算で、組成物中の薬物に対して約0.01ないし約15000倍、好ましくは約0.1な

いし約1000倍であり、より好ましくは約0.1ないし約100倍である。

前記ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび脂質は混合して用いてもよく、例えばポリグリセリン脂肪酸エステルとロウ類、ポリグリセリン脂肪酸エステルと硬化油等が用いられる。具体的にはベヘン酸ヘキサ（テトラ）グリセリド、ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド、ステアリン酸ペンタ（ヘキサ）グリセリト、カルナウバロウ、硬化ヒマシ油、マイクロクリスタリンワックス、ポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステル（ポリグリセリンポリリシノレート（例えば、テトラグリセリンポリリシノレート等））等から選ばれた2種またはおよび3種以上の混合物である。

【0030】

本発明組成物として、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび／または脂質に粘性物質を配合してなる胃粘膜付着性マトリックス等に用いられる場合、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび脂質の総使用量は、例えば、組成物中約5ないし約98重量%、好ましくは約20ないし約95重量%、より好ましくは約40ないし約95重量%である。また、例えば重量換算で、組成物中の薬物に対して約0.01ないし約15000倍、好ましくは約0.1ないし約1000倍であり、より好ましくは約0.1ないし約100倍である。

さらに前記ポリグリセリン脂肪酸エステルを含むマトリックスに、脂質を含有させてもよい。脂質としては、製剤上許容しうる水不性溶物質であり、かつ薬物の溶出速度を調整する作用を有するものが用いられる。例えば前記した脂質が挙げられる。

脂質とポリグリセリン脂肪酸エステルとを併用する場合、脂質およびポリグリセリン脂肪酸エステルの使用量は、胃粘膜への付着性が損なわれない範囲であればよく、例えば、重量換算で、上記した総使用量の範囲内で、脂質はポリグリセリン脂肪酸エステルの約0.01ないし約1000倍、好ましくは約0.1ないし約200倍、さらに好ましくは約0.1ないし約100倍、とりわけ好ましくは約1ないし約10倍である。

【0031】

本発明に用いられる、粘性物質の膨潤剤は後述する粘性物質を膨潤させるか、

あるいは水分による粘性物質の膨潤を促進するものであって、製剤的に許容される物質であれば特に制限されないが、例えばカードラン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が好ましく用いられる。

本発明組成物における、粘性物質の膨潤剤の使用量は胃粘膜付着性組成物総重量の約0.5ないし約50重量%、好ましくは約1ないし約40重量%、さらに好ましくは約1ないし約30重量%である。

本発明に用いられるカードランは微生物 (*Alcaligenes faecalis* var *myxogen* es 等) が産生する直鎖の水不溶性多糖類 (β -1,3-グルカン) であり、カードラン 10C3K, 13140, 12607, 12665, 13127, 13256, 13259, 13660 (New Food Industry, 20巻, No.10, 49頁 (1978年)) 等が知られているが、製剤基剤あるいは賦形剤等として製剤学上用い得るものであればいずれでもよく、例えば、カードランN (食品添加物) 等が好ましく用いられる。

本発明組成物におけるカードランの使用量は胃粘膜付着性組成物総重量の約0.5ないし約50重量%、好ましくは約1ないし約40重量%、さらに好ましくは約1ないし約30重量%である。

【0032】

本発明に用いられる低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、セルロースの水酸基がヒドロキシプロポキシル基で置換されており、ヒドロキシプロポキシル基の含量が5.0ないし16.0%と規定されている (第12改正日本薬局方)。ヒドロキシプロポキシル基の含量が前記の範囲内であれば本発明に用いることができるが、例えばL-HPC (信越化学工業(株)) 等が用いられ、特に、ヒドロキシプロポキシル基の含量が7.0ないし13.0%のものが好ましく用いられる。

具体的には、その範囲で置換基の含量および粒度を変化させた品種、例えば、LH-11 (ヒドロキシプロポキシル基10.0ないし12.9%、粒度150 μ m パス98%以上、180 μ m オン0.5%以下)、LH-20 (ヒドロキシプロポキシル基13.0ないし16.0%、粒度75 μ m パス90%以上、106 μ m オン1.0%以下)、LH-21 (ヒドロキシプロポキシル基10.0ないし

12.9%、粒度75 μ m パス90%以上、106 μ m オン1.0%以下)、LH-22 (ヒドロキシプロポキシル基7.0ないし9.9%、粒度75 μ m パス90%以上、106 μ m オン1.0%以下)、LH-31 (ヒドロキシプロポキシル基10.0ないし12.9%、平均粒子径30 μ m 以下、粒度45 μ m パス50%以上、75 μ m オン5.0%以下)等を用いることができ、より好ましくはLH-22またはLH-31が用いられる。

本発明組成物における低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの使用量は、胃粘膜付着性組成物総重量の約0.5ないし約50重量%、好ましくは約1ないし約40重量%、さらに好ましくは約1ないし約30重量%である。

【0033】

本発明に用いられる粘性物質は、水により粘性が発現し、胃粘膜に対して付着性を示すとともに、製剤的に許容される物質であれば特に制限されないが、水により膨潤し、著しく増粘する物質が好ましい。粘性物質としては、例えば合成ポリマー、天然粘性物質等が挙げられる。

該合成ポリマーとしては20℃における該ポリマーの2%水溶液の粘度が、約3ないし約50000cps、好ましくは約10ないし約30000cps、さらに好ましくは約15ないし約30000cpsを示すものが好適である。但し、中和により増粘する塩基性あるいは酸性のポリマーの場合には、20℃における0.2%中和液の粘度が、約100ないし約500000cps、好ましくは約100ないし約200000cps、さらに好ましくは約1500ないし約100000cpsを示すポリマーが好ましい。粘性物質の粘度は、ブルックフィールド型回転粘度計 (Brookfield viscometer) をもちいて20℃で測定するものとする。

上記ポリマーとしては、好ましくは酸性ポリマーが挙げられ、その例としては、カルボキシル基、スルホ基またはこれらの塩を有する、ポリマー等が挙げられる。特に好ましくは、カルボキシル基またはその塩を有するポリマーである。

【0034】

カルボキシル基またはその塩を有するポリマーとしては、例えばアクリル酸を構成モノマーとするアクリル酸系重合体 (共重合体も含む) とその塩 (以後、単にアクリル酸系重合体と記載することもある) が好ましく挙げられる。該塩とし

ては、ナトリウム塩、カリウム塩、等の 1 価の金属塩、マグネシウム、カルシウム塩等の 2 価の金属塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

アクリル酸系重合体またはその塩としては、カルボキシ基を約 58 ないし約 63 重量%を含み、分子量約 20 万ないし約 600 万、好ましくは約 100 万ないし約 600 万、さらに好ましくは約 100 万ないし約 500 万のポリマーが挙げられる。好ましいアクリル酸系重合体またはその塩には、アクリル酸単独重合体とその塩も含まれる。このようなポリマーは、日本薬局方外医薬品成分規格（1986 年 10 月）にカルボキシビニルポリマーとして記載されている。

前記アクリル酸系重合体の具体例としては、例えばカーボマー（商品名：カーボポール（以下、カーボポールと称する）ザ・ビーエフグッドリッチ社（The B. F. Goodrich Company）940、934、934 P、941、1342、974 P、971 P（NF XVIII）、EX214 等、ハイビスワコー 103、104、105、204（和光純薬株式会社）、NOVEON AA1（The B. F. Goodrich Company）、カルシウムポリカーボフィル（USP XXIII）等が挙げられる。

【0035】

天然粘性物質としては例えばムチン、カンテン、ゼラチン、ペクチン、カラギーナン、アルギン酸ナトリウム、ローストビンガム、キサンタンガム、トラガントガム、キトサン、プルラン、ワキシースターチ、スクラルフェート、カードラン、セルロースおよびその誘導体（例、セルローススルフェート等）等が挙げられる。好ましくはヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース等が挙げられる。

本発明で用いられる粘性物質としては、アクリル酸系重合体またはその塩が好ましい。

これらの粘性物質は、単独であるいはこれらの 2 種以上を併用してもよい。

本発明組成物における粘性物質の使用量は、胃粘膜付着性医薬組成物中、例えば、約 0.005 ないし約 99 重量%、好ましくは約 0.5 ないし約 45 重量%、さらに好ましくは約 1 ないし約 30 重量%、特に好ましくは約 1 ないし約 25 重量%、とりわけ好ましくは約 1 ないし 20 重量%である。例えばポリグリセリン脂肪酸エステルおよび／またはは脂質を含むマトリックス中に粘性物質が分散し

ている場合、粘性物質は全重量の約 0.005 ないし約 95 重量%、好ましくは約 0.5 ないし約 30 重量%、さらに好ましくは約 1 ないし約 25 重量%、とりわけ好ましくは約 1 ないし約 20 重量%であり、マトリックスが粘性物質で被覆されている場合、全重量の約 0.005 ないし約 95 重量%、好ましくは約 0.5 ないし約 30 重量%、さらに好ましくは約 1 ないし約 25 重量%、なかでも好ましくは約 1 ないし約 20 重量%である。

【0036】

本発明組成物が、粘性物質の膨潤剤としてカードランを含有する場合、カードランは粘性物質としても用いるので、該組成物は他の粘性物質を含有することなく胃粘膜付着性を有することができる。この場合、カードランは付着性の付与の目的で、上記の範囲を超えて配合してもよい。

前記ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび/または脂質を含むマトリックスの中に粘性物質が分散している胃粘膜付着性組成物としては、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび/または脂質、粘性物質、カードランおよび/または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび薬物が組成物中に分散していればよい。分散方法は自体公知の方法が採用される。

本発明製剤中の化合物 (I) の含有量は、通常 2~85 重量%、好ましくは 5~70 重量%である。

【0037】

本発明化合物 (I) を含む医薬製剤（特に胃粘膜付着性製剤）を製造する方法としては、当該分野で一般的に用いられている公知の製造方法を適用することができる。また、必要に応じて、その剤形に製する際に製剤分野において通常用いられる添加剤（例、希釈剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤等）を適宜、適量含有させて製造することができる。

例えば、化合物 (I) を錠剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を含有させて製造することができ、丸剤、顆粒剤および細粒剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を含有させて製造することができる。また、散剤およびカプセル剤に製する場合には、賦形剤等を、シロップ剤に製する場合には、甘味剤等を、乳剤および懸濁剤に製する場合には、懸濁化剤、界面活性剤

、乳化剤等を含有させて製造することができる。賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等があげられる。結合剤の例としては、5～10重量%デンプンのり液、10～20重量%アラビアゴム液又はゼラチン液、1～5重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリン等があげられる。崩壊剤の例としては、でんぷん、炭酸カルシウム等があげられる。滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルク等があげられる。甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、単シロップ等があげられる。界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル40等があげられる。懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイト等があげられる。乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート80等があげられる。更に、本化合物(I)を上記の剤形に製造する場合には、所望により、製剤分野において通常用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等を適宜、適量添加することができる。

【0038】

以下に、本発明における胃粘膜付着組成物の製造方法の例を示す。

1) 胃粘膜付着性組成物が常温で固型である場合、胃粘膜付着性固型組成物の製造方法としては自体公知の手段が採用される。例えば、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび/または脂質を融点以上に加熱して溶融し、粘性物質および抗ヘリコバクター・ピロリ剤、カードランおよび/または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを同時にまたは別々に添加して分散した後、冷却する方法等が挙げられる。加熱温度は例えば、約40℃ないし約150℃、好ましくは約50℃ないし約110℃、さらに好ましくは約50℃ないし約100℃である。前記の方法は慣用の造粒機等を用いればよく、例えば、噴霧冷却、例えば、スプレーチリング等により球形の固型剤(例、顆粒剤、細粒剤)とするのが望ましい。

【0039】

スプレーチリングは、例えば、10ないし6000回転/分、好ましくは900ないし6000回転/分、より好ましくは1000ないし5000回転/分の高速回転ディスク上に一定流速で、溶融したポリグリセリン脂肪酸エステルおよび/または脂質中に粘性物質、カードランおよび/または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび薬物が分散した混合物を滴下することにより、行うことができる。例えば、回転ディスクとしては、例えば、直径5ないし100cm好ましくは、直径10ないし20cmの平滑円盤、例えば、アルミニウム製円盤等が使用できる。また、溶融した前記混合物の滴下速度は、所望する粒径に応じて選択できるが、通常、約1gないし約1000g/分、好ましくは約2gないし約200g/分、とりわけ好ましくは約5gないし約100g/分である。このようにして得られた粒状物は、より真球に近いため、後工程でのコーティング時に、均一なコーティング被膜を効率よく形成できる。

前記方法以外に、例えば、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび/または脂質中に粘性物質およびカードランおよび/または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび薬物を練合等により分散して造粒することにより調製する方法等を採用してもよい。この際使用する溶媒としては、慣用の溶媒（例えば、メタノール、アセトニトリル、クロロホルム等）等が挙げられる。

【0040】

さらに例えば溶融造粒法を用いて該固型組成物を製造してもよい。溶融造粒法としては、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび/または脂質を、それらの融点近傍、例えば融点から約5℃下回る温度範囲で加熱溶融し、上記スプレーチリング等の造粒工程に付し、細粒とし、これと粘性物質および抗ヘリコバクター・ピロリ剤およびカードランおよび/または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを所望の温度で加熱しながら浮遊または混合させて胃粘膜付着性マトリックスとする方法等が挙げられる。この場合には、薬物に対する熱の作用を抑制できる。

ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび/または脂質を含むマトリックスが粘性物質で被覆されている固型組成物は、該固型組成物が粘性物質単独、または粘性物質および粘性物質の膨潤剤（例えば、カードランおよび/または低置換度ヒド

ロキシプロピルセルロース等)、好ましくは粘性物質単独、または粘性物質および粘性物質の膨潤剤(例えば、カードランおよび/または低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等)を含有するコーティング剤で被覆されていればよい。コーティング剤は前記ポリグリセリン脂肪酸エステル、前記脂質および水不溶性ポリマーの少なくとも1つの成分を含んでいてもよい。この場合、前記固型組成物中の成分に対して相溶性に乏しいか、相溶しない粘性物質を用いると、粘性物質が分散した被膜で固型組成物を被覆できる。さらにコーティング剤は、前記添加物を含有していてもよい。

【0041】

水不溶性ポリマーとしては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(日本薬局方第12改正)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(信越化学工業(株)製)、カルボキシメチルエチルセルロース(フロイント産業社製、CMEC、日本薬局方外医薬品成分規格1986)、セルロースアセテートトリメリテート(イーストマン(Eastman)社製)、セルロースアセテートフタレート(日本薬局方第12改正)、エチルセルロース(旭化成(株)社製)、アミノアルキルメタクリレートコポリマー(レームファルマ社製、商品名、オイドラギットRS-100、RL-100、RL-PO、RS-PO、RS-30D、RL-30D)、メタアクリル酸アクリル酸エチルコポリマー(レームファルマ社製、商品名、オイドラギットL100-55)、メタアクリル酸メタアクリル酸メチルコポリマー(レームファルマ社製、商品名、オイドラギットL100、S-100)、オイドラギットL30D-55、オイドラギットNE-30D(レームファルマ社製)、ポリビニルアセテート(カラルコン(COLORCON)社製)等が挙げられる。これらの水不溶性ポリマーは1種またはこれらの2種以上の混合物が用いられる。

【0042】

コーティング剤中の粘性物質の使用量は、コーティング剤中の固型分全体の約0.005ないし約100重量%、好ましくは約0.05ないし約95重量%、さらに好ましくは約0.05ないし約30重量%、より好ましくは約1ないし約10重量%である。

またコーティング剤として、ポリグリセリン脂肪酸エステル、脂質および水不溶性ポリマーの少なくとも1つの成分と粘性物質を併用する場合、粘性物質の使用量は、コーティング剤中の固型成分全体に対して、約0.05ないし約95重量%、好ましくは約0.5ないし約95重量%、より好ましくは約0.5ないし約30重量%、さらに好ましくは約5ないし約30重量%、とりわけ好ましくは約5ないし約25%である。

さらにコーティング剤において、ポリグリセリン脂肪酸エステル、脂質および水不溶性ポリマーから選択された2種以上の成分を併用してもよく、この場合、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび/または脂質の総量1重量部に対して、他の成分の使用量は約0.0001ないし約1000重量部、好ましくは約0.01ないし約100重量部、さらに好ましくは約0.01ないし約10重量部である。

コーティング剤の被覆量は、固型組成物の種類、所望する粘膜に対する付着性等に応じて選択できる。固型組成物に対するコーティング量は、例えば錠剤では、約0.1ないし約30重量%、好ましくは約0.5ないし約20重量%であり、細粒剤では約0.1ないし約100重量%、好ましくは約1ないし約50重量%である。

【0043】

被覆に際しては、必要に応じて、一般的に用いられる前記添加剤をコーティング剤に添加して被覆してもよく、コーティング剤と、前記添加剤をそれぞれ別々に用いて被覆してもよい。添加剤の使用量は例えばコーティング剤の固型分に対して約0.1ないし約70重量%、好ましくは約1ないし約50重量%、より好ましくは約20ないし約50重量%である。

被覆方法としては、自体公知の方法、例えば、パンコーティング法、流動コーティング法、転動コーティング法等が採用できる。コーティング剤が水または有機溶媒を含む溶液または分散液である場合には、スプレーコーティング法も採用できる。前記水または有機溶媒の種類は特に制限されず、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類；アセトン等のケトン類；クロロホルム、ジクロロメタン、トリクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類等

が使用できる。

コーティング剤において、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび／または脂質を用いる場合、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび／または脂質と必要に応じてその他の添加剤とを加熱溶融して混合し、水と混和して乳化した後、固型組成物の表面に噴霧し、乾燥することにより、被覆組成物としてもよい。またコーティングパンのような装置で、予熱した固型組成物にコーティング剤を投入して溶融、展延させることにより被覆組成物としてもよい。

固型組成物は、通常約 25 ないし約 60℃、好ましくは約 25 ないし約 40℃で被覆することができる。

【0044】

被覆に要する時間は、コーティング方法、コーティング剤の特性や使用量、固型組成物の特性等を考慮して適宜選択できる。

胃粘膜付着性固型組成物において、胃内で前記粘性物質による粘膜付着性が確保される限り、必要に応じて、さらに、該固型組成物は慣用の胃溶解性または水溶性被覆等で被覆されていてもよい。

本発明の胃粘膜付着性組成物を含むマトリックスは通常、そのまま、または適当な剤形の製剤にして経口的に投与することができる。かかる経口投与用の固形製剤の剤形としては、例えば細粒剤、顆粒剤、丸剤、前記細粒剤または顆粒剤を打錠した錠剤、カプセル内に前記細粒剤や顆粒剤を充填したカプセル剤の形態等が挙げられる。このうち、細粒剤、顆粒剤が好ましい。

細粒剤の粒径分布は、例えば、10 ないし 500 μm の粒子 75 重量%以上、500 μm 以上の粒子 5 重量%以下、10 μm 以下の粒子、10 重量%以下である。好ましい細粒剤の粒径分布は 105 ないし 500 μm の粒子 75 重量%以上、500 μm 以上の粒子 5 重量%以下、74 μm 以下の粒子、10 重量%以下である。顆粒剤の粒径分布は、例えば 500 ないし 1410 μm の粒子 90 重量%以上、177 μm 以下の粒子 5 重量%以下である。

【0045】

2) 胃粘膜付着性組成物が液体である場合、胃粘膜付着性液状組成物の製造方法としては自体公知の手段が採用される。例えば常温で液状のポリグリセリン脂肪

酸エステルおよび／または脂質、粘性物質、薬物、粘性物質の膨潤剤（例えば、カードランおよび／または低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等）を同時にまたは別々に添加して分散または溶解する方法等があげられる。

胃粘膜付着性液状組成物を含有する製剤の形態としては、例えばシロップ剤、乳剤、懸濁剤、カプセル内にシロップ剤、乳剤、懸濁剤を充填したカプセル剤の形態が考えられる。

【0046】

本発明の組成物中における薬効成分（例えば、抗ヘリコバクター・ピロリ作用物質）の含有割合は約0.005ないし約95重量％、好ましくは約1ないし約95重量％、さらに好ましくは約10ないし約95重量％、特に好ましくは約10ないし約50重量％である。

化合物（I）またはその塩を含有する本発明製剤（とりわけ胃粘膜付着性製剤）は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。その1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えばヘリコバクター・ピロリ感染に起因する胃潰瘍の患者に対して経口投与する場合には、成人（体重約60kg）1日当たりの投与量は有効成分（化合物（I）またはその塩）として1～500mgであり、約10～200mgが好ましい。

【0047】

【発明の実施の形態】

以下に参考例、実施例、実験例、製剤例をあげて本発明を更に詳しく説明するが、これによって本発明が限定されるものではない。なお、NMRスペクトルは、ブルカーAC-300スペクトルメーターまたはバリアン gemini 200型スペクトルメーターを用いて測定した。全 δ 値をppmで表示し、sはシングレット、dはダブレット、tはトリプレット、ddはダブルダブレット、mはマルチプレットを意味する。また、室温とは、約15～25℃の範囲を示すが、特に厳密に限定されるものではない。

【0048】

【実施例】

参考例 1

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-バリル-L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (HC-70II) および (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシ-5-(L-ロイシル)アミノヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (HC-70III)

グルコース 0.1%, トリプトン 0.5%, 酵母エキス 0.25%, 寒天 1.5% からなる斜面培地上に予め十分に生育したバチルス・エスピー HC-70 株 [寄託番号: IFO-16098 (財団法人醗酵研究所)、FERM BP-6001 (日本国通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所)] の一白金耳を、グルコース 2.0%, 可溶性澱粉 3.0%, コーン・スチープ・リカー 0.3%, 生大豆粉 1.0%, ポリペプトン 0.5%, 酵母エキス 0.1%, オート・ミール・アガー 0.2%, 塩化ナトリウム 0.3% および沈降性炭酸カルシウム 0.5% からなる pH 7.0 の種培養培地 500 ml を分注滅菌した 2L 容 坂口フラスコに接種して、往復振盪機上で 24℃ で 2 日間培養した。この培養液 500 ml をグルコース 0.5%, デキストリン 5.0%, 脱脂大豆粉 3.5%, 酵母エキス 0.5%, 沈降性炭酸カルシウム 0.7%, アクトコールTM 31-56 (武田薬品工業社製) 0.05% およびシリコン 0.05% からなる pH 6.5 の主培養培地 120 L を含む 200 L 容発酵槽に移植し、温度 22℃、内圧 1.0 kg/cm², 通気 120 L/min, 攪拌 120 rpm の条件下で 42 時間培養を行なった。

【0049】

このように得られた培養液 (120 リットル) を pH 7 に調整し、ろ過補助剤 (ラジオライト 600、昭和化学工業社製) を用いてろ過した。ろ液 (130 リットル) を pH 7 に補正後、HP-20 (7 リットル) のカラムクロマトグラフィーに付し、水 (21 リットル) で洗浄後、30% (v/v) イソプロピルアルコール水 (28 リットル) で溶出した。溶出液を濃縮後、水で 30 リットルまで希釈し、CNP-80 (H 型、15 リットル) のカラムクロマトグラフィーに付した。水 (45 リットル) で洗浄後、2N アンモニア水 (53 リットル) で溶出した。溶出液を濃縮後、PA-412 (OH 型、2 リットル) のカラムクロマトグラフィーに付した。水 (6 リットル)、1M 食塩水 (2 リットル) で順次洗浄

後、1M食塩水(10リットル)、1N塩酸(4リットル)で順次溶出した。溶出液をpH7に補正後、HP-20(1リットル)のカラムクロマトグラフィーに付し、水(3リットル)で洗浄後、30%(v/v)イソプロピルアルコール水(3.4リットル)で溶出した。溶出液を濃縮しpH7に補正後、HP-20S(400ml)のカラムクロマトグラフィーに付した。水(1.2リットル)で洗浄後、5%(v/v)イソプロピルアルコール水(1.2リットル)、10%(v/v)イソプロピルアルコール水(1.2リットル)で順次溶出分画した。5%(v/v)イソプロピルアルコール水溶出画分を濃縮後、HP-20SS(100ml)のカラムクロマトグラフィーに付した。水(200ml)で洗浄後、水(100ml)、2%(v/v)イソプロピルアルコール水(300ml)、5%(v/v)イソプロピルアルコール水(300ml)で順次溶出した。溶出液を濃縮後、7℃に放置し、析出した結晶をろ取してHC-70III(1.3g)を得た。HP-20S(400ml)カラムクロマトグラフィーの10%(v/v)イソプロピルアルコール水溶出画分を濃縮後、メタノールを加え7℃に放置し、析出した結晶(1.7g)をろ取した。得られた結晶を水で2回再結晶し、HC-70IIを主成分とする結晶(1.3g)を得た。得られた結晶のうち、719mgをHP-20S(70ml)のカラムクロマトグラフィーに付した。水(210ml)、2%(v/v)イソプロピルアルコール水(210ml)、5%(v/v)イソプロピルアルコール水(210ml)で順次洗浄後、10%(v/v)イソプロピルアルコール水(420ml)で溶出分画した。HC-70IIを含有する画分を濃縮後、7℃に放置し、析出した結晶をろ取してHC-70II(479mg)を得た。

【0050】

参考例2

バチルス・インソリタスHC-72株[寄託番号:IFO-16179(財団法人醗酵研究所)、FERM BP-6385(日本国通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所)]を用いてのHC-70IIIの取得

グルコース0.1%, トリプトン0.5%, 酵母エキス0.25%, 寒天1.5%からなる斜面培地上に予め十分に生育したバチルス・インソリタスHC-72株の一白金耳を、グルコース2.0%, 可溶性澱粉3.0%, コーン・スチープ・リ

カー 0.3%, 生大豆粉 1.0%, ポリペプトン 0.5%, 酵母エキス 0.1%, 塩化ナトリウム 0.3% および沈降性炭酸カルシウム 0.5% からなる pH 7.0 の種培養培地 500 ml を分注滅菌した 2L 容 坂口フラスコに接種して、往復振盪機上で 28℃ で 1 日間培養した。この培養液 500 ml をグルコース 2.0%, 可溶性澱粉 3.0%, コーン・スチープ・リカー 0.3%, 生大豆粉 1.0%, ポリペプトン 0.5%, 酵母エキス 0.1%, 塩化ナトリウム 0.3%, 沈降性炭酸カルシウム 0.5%, アクトコールTM 31-56 (武田薬品工業社製) 0.05% 及びシリコーン 0.05% からなる pH 7.0 の種培養培地 120 L を含む 200 L 容発酵槽に移植し、温度 24℃、内圧 1.0 kg/cm², 通気 120 L/min, 攪拌 120 rpm の条件下で 48 時間培養を行なった。この培養液 10 L をグルコース 0.5%, ミオ・イノシトール 1.0%, 脱脂大豆粉 5.0%, コーン・スチープ・リカー 1.0%, アクトコールTM 31-56 (武田薬品工業社製) 0.05% 及びシリコーン 0.05% からなる pH 7.0 の主培養培地 1200 L を含む 2000 L 容発酵槽に移植し、温度 28℃、内圧 1.0 kg/cm², 通気 840 L/min, 攪拌 30 rpm の条件下で 114 時間培養を行なった。このように得られた培養液 (1200 リットル) を pH 5 に調整し、凝集剤 [0.5% (w/v) サンフロック C-109P, 三洋化成社製] 添加後フロックを形成させ、ろ過補助剤 (ラジオライト 600) を用いてろ過した。ろ液 (1200 リットル) を pH 5 に補正後、活性炭 (粒状白鷺、25 リットル) と SP-850 (100 リットル) のカラムクロマトグラフィーに付し、水 (300 リットル) で洗浄した。SP-850 のカラムのみ、0.1 N 水酸化ナトリウム (300 リットル), 水 (300 リットル), 0.1 N 硫酸 (300 リットル), 水 (300 リットル) で順次洗浄後、25% (v/v) イソプロピルアルコール水 (400 リットル) で溶出分画した。HC-70 III を含有する画分を pH 4.5 に補正後、UBK-510 L (Na 型、150 リットル) のカラムクロマトグラフィーに付した。水 (150 リットル) で洗浄後、0.01 N アンモニア水 (600 リットル) で溶出分画した。HC-70 III を含有する画分を pH 8 に補正後、PK-216 (Na 型、25 リットル) と IRA-67 (CH₃COO 型、25 リットル) のカラムを順次通過させ、水 (100 リットル) で洗浄した。通過液と水洗液を合わせ pH 5 に補正後、濃縮し、7℃ に放

置した。析出した結晶をろ取して、HC-70III (380 g) を得た。

【0051】

参考例3

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸

HC-70III (190 mg) をリン酸緩衝液 (40 mM, pH 8, 47.5 ml) に溶解し、塩化コバルト水溶液 (1M, 0.19 ml) およびアクチナーゼ E (19 mg, 科研製薬社製) を添加し、37℃で2時間反応させた。反応液を濾紙 (No. 2, 東洋濾紙社製) を用いて濾過し、得られた濾液をHP-20 (50 ml) のカラムクロマトグラフィーに付した。水 (50 ml) で洗浄後、水 (100 ml) および20% (v/v) イソプロピルアルコール水 (200 ml) で順次溶出し、溶出液を濃縮後凍結乾燥して粗粉末 (149 mg) を得た。得られた粗粉末を分取HPLC [カラム; YMC-Pack SH-363-15, ODS (ワイエムシイ社製)、移動相; 5% (v/v) アセトニトリル/0.02Mリン酸緩衝液 (pH 4.5、流速; 12 ml/分) に付し、溶出容量400-600 mlの画分を集めpH 7に調整後、減圧下120 mlまで濃縮した。濃縮液をHP-20 (60 ml) のカラムクロマトグラフィーに付し、水洗 (180 ml) 後、20% (v/v) イソプロピルアルコール水 (240 ml) で溶出した。溶出液を濃縮後、凍結乾燥して (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸の白色粉末 (103 mg) を得た。¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ: 174.9, 172.3, 143.4, 127.9, 126.3, 126.2, 71.4, 70.8, 66.6, 60.9, 53.3, 49.7, 43.1. 元素分析値 C₁₅H₂₂N₂O₇ · 1.5 H₂Oとして実測値; C, 49.11; H, 6.78; N, 7.89. 計算値; C, 48.78; H, 6.82; N, 7.58

【0052】

参考例4

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル-塩酸塩

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (3.40 g) を 1N 塩酸 (11 ml) に溶解させ、メタノール (10 ml) を加えて、濃縮した。残留物のメタノール溶液 (100 ml) にジフェニルジアゾメタン (3.88 g) を室温で加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物をジエチルエーテルで洗い、表題化合物 (5.36 g) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.07 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.50-5.80 (7H, m), 6.68 (1H, s), 7.10-7.20 (15H, m).

【0053】

参考例 5

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-[O-tert-ブチル-N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-セリル] アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル

O-tert-ブチル-N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル) セリン (575mg) のアセトニトリル (7.5ml) 溶液に N-ヒドロキシコハク酸イミド (173 mg) とジシクロヘキシルカルボジイミド (309mg) を加え、室温で 3 時間攪拌した後、反応液をろ過し、濃縮した。残留物のジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル塩酸塩 (818mg) とトリエチルアミン (0.209ml) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液に 10% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を再結晶 (エーテル-ヘキサン) し、表題化合物 (1.156g) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.19 (9H, s), 2.80-6.00 (15H, m), 6.80 (1H, s), 7.05-8.20 (23H, m).

【0054】

参考例 6

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(O-tert-ブチル-L

ーセリル) アミノー2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノー3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-[O-tert-ブチル-N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-セリル] アミノー2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノー3-フェニルプロピオン酸
ジフェニルメチルエステル (874mg) にピペリジン (5ml) を加え、室温で5時間攪拌した後、反応液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : 酢酸エチル = 1 : 2の混合溶媒で溶出) で精製し、再結晶 (エーテル-ヘキサン) し、表題化合物 (593mg) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.12 (9H, s), 3.05 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.20-5.40 (10H, m), 6.67 (1H, s), 7.10-7.40 (15H, m).

【0055】

参考例 7

ベンジルオキシカルボニル-L-ノルバリル-L-アスパラギン

ベンジルオキシカルボニル-L-ノルバリル (3g) のアセトニトリル溶液 (20 ml) にN-ヒドロキシコハク酸イミド (1.51g) とジシクロヘキシルカルボジイミド (2.58g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液をろ過し、濃縮した。残留物のエタノール (20ml) 溶液をL-アスパラギン (2.69g) と炭酸水素ナトリウム (1.5g) の水 (10ml) 溶液に加え、室温で2時間攪拌した。反応液に1N塩酸 (50ml) を加え、反応液を濃縮した。残留物を水で洗い、表題化合物 (3.70g) を得た。¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.30-1.47 (2H, m), 1.56-1.75 (2H, m), 2.77 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.05-4.20 (1H, m), 4.70 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.08 (2H, s), 7.27-7.36 (5H, m).

【0056】

参考例 8

tert-ブトキシカルボニル-L-イソロイシル-L-アスパラギン

tert-ブトキシカルボニル-L-イソロイシン (2g) のアセトニトリル (30ml) 溶液にN-ヒドロキシコハク酸イミド (1.10g) とジシクロヘキシルカルボジイミド (1.87g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液をろ過し、濃縮した。

残留物のエタノール (20ml) 溶液を L-アスパラギン (1.95g) と炭酸水素ナトリウム (1.1g) の水 (30ml) 溶液に加え、室温で18時間攪拌した。反応液を濃縮し、1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して表題化合物 (1.1g) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.80 - 0.96 (6H, m), 1.06-1.30 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.45-1.60 (1H, m), 1.70-1.90 (1H, m), 2.78 (2H, d, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 3.90-4.00 (1H, m), 4.65-4.80 (1H, m).

【0057】

参考例 9

t e r t -ブトキシカルボニル-L-メチオニル-L-アスパラギン

t e r t -ブトキシカルボニル-L-メチオニン (2g) のアセトニトリル (20 ml) 溶液にN-ヒドロキシコハク酸イミド (1.02g) と ジシクロヘキシルカルボジイミド (1.73g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液をろ過し、濃縮した。残留物のエタノール (20ml) 溶液を L-アスパラギン (1.80g) と炭酸水素ナトリウム (1.0g) の水 (20ml) 溶液に加え、室温で18時間攪拌した。反応液を濃縮し、1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して表題化合物 (2.40g) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.44 (9H, s), 1.75-2.04 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.47-2.63 (2H, m), 2.77-2.81 (2H, m), 4.10-4.25 (1H, m), 4.65-4.75 (1H, m).

【0058】

参考例 10

(S) - 3 - [(2 S, 3 R, 4 R, 5 S) - 5 - ((S) - 2 - アミノブチリル) アミノ - 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸一塩酸塩

(S) - 2 - (t e r t -ブトキシカルボニルアミノ) 酪酸 (200mg) と (S) - 3 - [(2 S, 3 R, 4 R, 5 S) - 5 - アミノ - 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル一塩酸塩 (540mg) のジメチルホルムアミド (10ml) 溶液にシアノりん酸ジエチル (240mg) とトリエチルアミン (0.14ml) を加え、室温で17時間攪拌し、濃縮した。残留物に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和

食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物に 4 N 塩化水素酢酸エチル (10ml) 溶液を加え、0℃で 30 分間攪拌し、濃縮した。残留物をダイアイオン CHP-20P カラムクロマトグラフィー (水と 10% アセトニトリル水溶液で溶出) で精製し、再結晶 (メタノール-酢酸エチル) して表題化合物 (100mg) を得た。¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1.05 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.85-1.96 (2H, m), 2.74 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.68-4.33 (7H, m), 5.32 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.24-7.42 (5H, m).

【0059】

参考例 11

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-((S)-2-アミノブチル) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル-塩酸塩

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-((S)-2-アミノブチル) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸-塩酸塩 (2.00g) のメタノール溶液 (30ml) にジフェニルジアゾメタン (1.67g) を加え、室温で 1.5 時間攪拌し、反応液を濃縮した。残留物を酢酸エチルで洗い、表題化合物 (2.18g) を得た。¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1.05 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.80-2.00 (2H, m), 3.02-3.15 (2H, m), 3.65-3.73 (3H, m), 3.84-3.90 (2H, m), 4.25-4.33 (2H, m), 5.37-5.48 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.14-7.30 (15H, m).

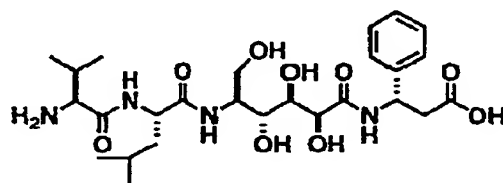
【0060】

上述の参考例で得られた化合物の構造式を以下に示す。

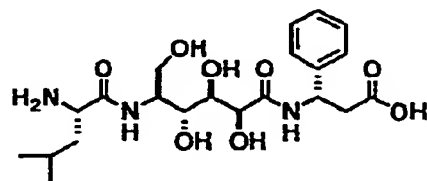
【化 15】

参考例1、2の化合物

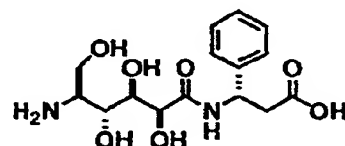
HC-70II



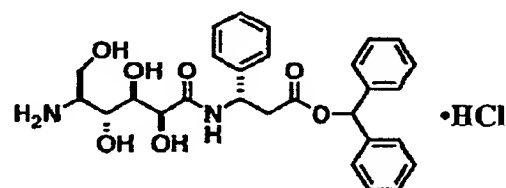
HC-70III



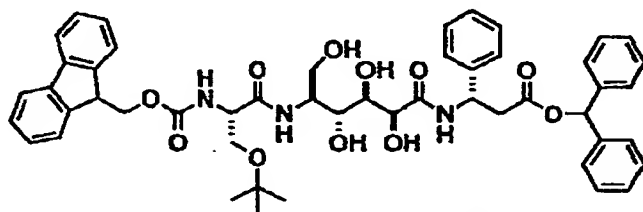
参考例3の化合物



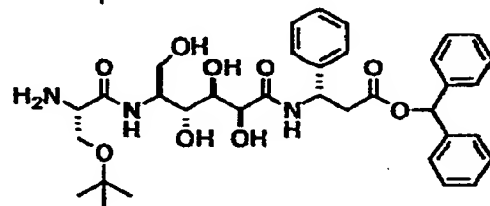
参考例4の化合物



参考例5の化合物



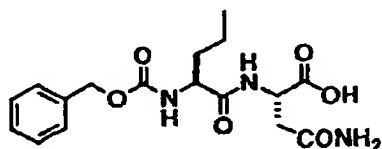
参考例6の化合物



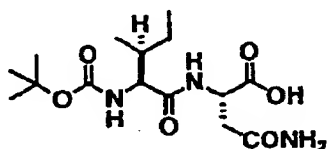
【0061】

【化 16】

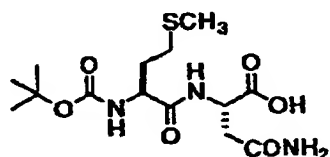
参考例7の化合物



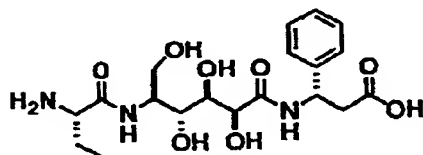
参考例8の化合物



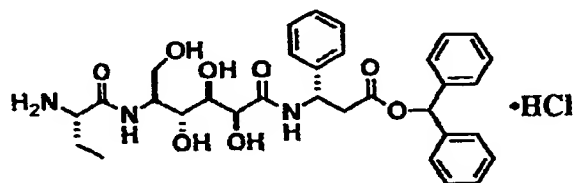
参考例9の化合物



参考例10の化合物



参考例11の化合物



【0062】

実施例 1

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(tert-ブトキシカルボニル-L-ノルバリル-O-tert-ブチル-L-セリル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸ジフェニルメチルエステル

tert-ブトキシカルボニル-L-ノルバリン (217mg) のアセトニトリル (10ml) 溶液にN-ヒドロキシコハク酸イミド (115mg) とジシクロヘキシルカルボジイミド (206mg) を加え、室温で3時間攪拌した後、反応液をろ過し、濃縮し

た。残留物のジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(O-tert-ブチル-L-セリル) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸ジフェニルメチルエステル (652mg) を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を再結晶 (エーテル-ヘキサン) し、表題化合物 (784mg) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.75-1.70 (7H, m), 1.11 (9H, s), 1.38 (9H, s), 3.05 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.20-5.40 (11H, m), 6.67 (1H, s), 7.10-7.60 (15H, m).

【0063】

実施例 2

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(L-ノルバリル-L-セリル) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(tert-ブトキシカルボニル-L-ノルバリル-O-tert-ブチル-L-セリル) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸ジフェニルメチルエステル (700mg) に 4 N 塩化水素酢酸エチル (10ml) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物をエーテルで洗い、ダイアイオンCHP-20Pカラムクロマトグラフィー (水と20%アセトニトリル水溶液で溶出) で精製し、再結晶 (メタノール-エーテル) して表題化合物 (184mg) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.86 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.20-1.65 (4H, m), 2.50-2.80 (2H, m), 3.00-5.30 (11H, m), 7.10-7.45 (5H, m).

【0064】

実施例 3

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-tert-ブトキシカルボニル-L-イソロイシル-O-tert-ブチル-L-セリル) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸ジフェニルメチルエステル

N-tert-ブトキシカルボニル-L-イソロイシン (231mg) のアセトニトリル (10ml) 溶液にN-ヒドロキシコハク酸イミド (115mg) とジシクロヘキシルカルボジイミド (206mg) を加え、室温で3時間攪拌した後、反応液をろ過し、濃縮した。残留物のジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(O-tert-ブチル-L-セリル) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル (652mg) を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を再結晶 (エーテル-ヘキサン) し、表題化合物 (647mg, 75%) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.70-0.90 (6H, m), 1.00-1.80 (3H, m), 1.10 (9H, s), 1.38 (9H, s), 3.04 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.20-5.40 (11H, m), 6.67 (1H, s), 7.10-7.40 (15H, m).

【0065】

実施例4

((S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(L-イソロイシル-L-セリル) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-tert-ブトキシカルボニル-L-イソロイシル-O-tert-ブチル-L-セリル) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル (550mg) に4N塩化水素酢酸エチル (10ml) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物をエーテルで洗い、ダイアイオンCHP-20Pカラムクロマトグラフィー (水と20%アセトニトリル水溶液で溶出) で精製し、再結晶 (メタノール-エーテル) して表題化合物 (208mg) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.75-0.95 (6H, m), 0.95-1.85 (3H, m), 2.55-2.90 (2H, m), 3.10-5.40 (11H, m), 7.10-7.50 (5H, m).

【0066】

実施例5

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-tert-ブトキシカルボニル-L-メチオニル-O-tert-ブチル-L-セリル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル

N-tert-ブトキシカルボニル-L-メチオニン (249mg) のアセトニトリル (10ml) 溶液にN-ヒドロキシコハク酸イミド (115mg) とジシクロヘキシルカルボジイミド (206mg) を加え、室温で3時間攪拌した後、反応液をろ過し、濃縮した。残留物のジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(O-tert-ブチル-L-セリル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル (652mg) を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を再結晶 (エーテル-ヘキサン) し、表題化合物 (859mg) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.11 (9H, s), 1.38 (9H, s), 1.60-2.00 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.40-2.60 (2H, m), 3.05 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.20-5.40 (11H, m), 6.67 (1H, s), 7.10-7.40 (15H, m).

【0067】

実施例 6

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(L-メチオニル-L-セリル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(N-tert-ブトキシカルボニル-L-メチオニル-O-tert-ブチル-L-セリル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル (750mg) に 4 N 塩化水素酢酸エチル (10ml) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物をエーテルで洗い、ダイアイオンCHP-20Pカラムクロマトグラフィー (水と20%アセトニトリル水溶液で溶出) で精製し、再結晶 (メタノール-エーテル) して表題化合

物 (225mg) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.60-2.10 (4H, m), 2.03 (3H, s), 2.60-2.90 (2H, m), 3.00-5.30 (11H, m), 7.10-7.50 (5H, m).

【0068】

実施例 7

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(ベンジルオキシカルボニル-L-ノルバリル-L-アスパラギニル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

ベンジルオキシカルボニル-L-ノルバリルアスパラギン (1.0g) のアセトニトリル (10ml) 溶液にN-ヒドロキシコハク酸イミド (346mg) とジシクロヘキシルカルボジイミド (591mg) を加え、室温で5時間攪拌し、反応液をろ過し、濃縮した。残留物のエタノール (50ml) 溶液を (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (1.40g) と炭酸水素ナトリウム (344mg) の水 (10ml) 溶液に加え、室温で18時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に5%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残留物を結晶化 (ジイソプロピルエーテル) し、表題化合物 (1.08g) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.92 (3H, 3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.37-1.44 (2H, m), 1.64-1.71 (2H, m), 2.65-2.76 (2H, m), 2.84-2.91 (2H, m), 3.64-3.77 (3H, m), 3.90 (1H, dd, $J = 1.0, 10.2$ Hz), 4.00-4.25 (2H, m), 4.25-4.28 (1H, m), 4.65-4.80 (1H, m), 5.10 (2H, s), 5.30-5.45 (1H, m), 7.23-7.40 (10H, m).

【0069】

実施例 8

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(L-ノルバリル-L-アスパラギニル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(ベンジルオキシカルボニル-L-ノルバリル-L-アスパラギニル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (300mg) のメタノ

ール (20ml) 溶液に10% パラジウム炭素 (50mg) を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液をろ過し、濃縮した。残留物をエーテルで洗い、ダイアイオンCHP-20Pカラムクロマトグラフィー (水と10%アセトニトリル水溶液で溶出) で精製し、再結晶 (メタノール-酢酸エチル) して表題化合物 (45mg) を得た。¹H-NMR (D₂O) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.28-1.40 (2H, m), 1.50-1.84 (2H, m), 2.69-2.78 (4H, m), 3.61-3.74 (4H, m), 3.85-3.98 (2H, m), 4.24 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.33 (1H, s), 5.18 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.30-7.38 (5H, m).

【0070】

実施例9

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(tert-ブトキシカルボニル-L-イソロイシル-L-アスパラギニル) アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル

tert-ブトキシカルボニル-L-イソロイシル-L-アスパラギン (500mg) のアセトニトリル (20ml) 溶液に、N-ヒドロキシコハク酸イミド (183mg) とジシクロヘキシルカルボジイミド (314mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル-塩酸塩 (790mg) とジイソプロピルエチルアミン (0.51ml) のジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に加え、室温で18時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に5%クエン酸溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を結晶化 (ジイソプロピルエーテル) し、表題化合物 (1.00g) を得た。¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0.88-0.93 (6H, m), 1.10-1.30 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.45-1.55 (1H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 2.68-2.78 (2H, m), 3.00-3.19 (2H, m), 3.60-3.77 (3H, m), 3.88-4.00 (2H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 4.22-4.25 (1H, m), 4.70-4.90 (1H, m), 5.44 (1H, t, J = 7.0 Hz), 6.74 (1H, s), 7.16-7.32 (15H, m).

【0071】

実施例 10

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(L-イソロイシル-L-アスパラギニル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(tert-ブチルオキシカルボニル-L-ノルバリル-L-アスパラギニル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル (400mg) にトリフルオロ酢酸 (20ml) を加え、室温で30分間攪拌し、濃縮した。残留物をエーテルで洗い、ダイアイオンCHP-20Pカラムクロマトグラフィー (水と10%アセトニトリル水溶液で溶出) で精製し、再結晶 (メタノール-酢酸エチル) して表題化合物 (140mg) を得た。¹H-NMR (D₂O) d: 0.85-0.98 (6H, m), 1.09-1.22 (2H, m), 1.35-1.60 (1H, m), 2.65-2.88 (4H, m), 3.50-3.71 (4H, m), 3.84-3.89 (2H, m), 4.23 (1H, t, J = 8.0Hz), 4.30-4.36 (1H, m), 5.20 (1H, t, J = 7.0Hz), 7.25-7.35 (5H, m).

【0072】

実施例 11

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(tert-ブトキシカルボニル-L-メチオニル-L-アスパラギニル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル

tert-ブトキシカルボニル-L-メチオニル-L-アスパラギン (500mg) と (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル-塩酸塩 (425mg) のジメチルホルムアミド (10ml) 溶液にシアノりん酸ジエチル (191mg) とジイソプロピルエチルアミン (0.2ml) を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に5%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を結晶化 (ジイソプロピル

エーテル)して表題化合物(340mg)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.43 (9H, s), 1.85-2.00 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.47-2.57 (2H, m), 3.00-3.13 (4H, m), 3.64-4.20 (6H, m), 4.30-4.34 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 4.60-4.80 (1H, m), 5.44 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.73 (1H, s), 7.14-7.31 (15H, m).

【0073】

実施例 12

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(L-メチオニル-L-アスパラギニル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(tert-ブトキシカルボニル-L-メチオニル-L-アスパラギニル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル(200mg)にトリフルオロ酢酸(5ml)を加え、室温で15分間攪拌し、濃縮した。残留物をエーテルで洗い、ダイアイオンCHP-20Pカラムクロマトグラフィー(水と10%アセトニトリル水溶液で溶出)で精製し、再結晶(メタノール-酢酸エチル)して表題化合物(30mg)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2.06 (3H, s), 2.15 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.57 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.68-2.80 (4H, m), 3.56-3.74 (4H, m), 3.83-3.88 (1H, m), 4.02-4.14 (1H, m), 4.23 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.30-4.35 (1H, m), 5.16 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.25-7.35 (5H, m).

【0074】

実施例 13

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(tert-ブトキシカルボニル-L-ノルバリル-(S)-2-アミノブチリル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル

L-ノルバリル(115mg)のテトラヒドロフラン(10ml)と水(10ml)の混合溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル(0.248ml)と炭酸水素ナトリウム(247mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に5%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチル

で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をアセトニトリル (10ml) に溶解し、N-ヒドロキシコハク酸イミド (134mg) とジシクロヘキシルカルボジイミド (220mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液に (S) - 3 - [(2S, 3R, 4R, 5S) - 5 - ((S) - 2 - アミノブチリル) アミノ - 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル - 塩酸塩 (600mg) とジイソプロピルエチルアミン (0.34ml) のジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に加え、室温で18時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に5%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を結晶化 (酢酸エチル - ヘキサノ) し、表題化合物 (755mg) を得た。¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0.80-0.96 (6H, m), 1.20-1.30 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.58-1.88 (4H, m), 3.05 (1H, dd, J = 15.6, 7.0 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 7.0, 15.6 Hz), 3.63-3.71 (3H, m), 3.88-4.04 (2H, m), 4.16-4.31 (3H, m), 5.43 (1H, t, J = 7.0 Hz), 6.73 (1H, s), 7.15-7.30 (15H, m).

【0075】

実施例 14

(S) - 3 - [(2S, 3R, 4R, 5S) - 5 - (L-ノルバリル - (S) - 2 - アミノブチリル) アミノ - 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸

(S) - 3 - [(2S, 3R, 4R, 5S) - 5 - (tert-ブトキシカルボニル - L-ノルバリル - (S) - 2 - アミノブチリル) アミノ - 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル (500mg) の酢酸エチル溶液 (10ml) に4N 塩化水素酢酸エチル (30ml) 溶液を加え、室温で2時間攪拌し、濃縮した。残留物をダイアイオンCHP-20Pカラムクロマトグラフィー (水と10%アセトニトリル水溶液で溶出) で精製し、再結晶 (メタノール - 酢酸エチル) して表題化合物 (70mg) を得た。¹H-NMR (D₂O) δ: 0.80-1.00 (6H, m), 1.20-1.45 (2H, m), 1.55-1.90 (4H, m), 2.68 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.52-3.74 (3H, m), 3.81-4.00 (2H, m),

4.16-4.33 (3H, m), 5.14 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

【0076】

実施例 15

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(tert-ブトキシカルボニル-L-イソロイシル-(S)-2-アミノブチリル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル

tert-ブトキシカルボニル-L-イソロイシン (224mg) のアセトニトリル (10ml) 溶液に、N-ヒドロキシコハク酸イミド (134mg) とジシクロヘキシルカルボジイミド (220mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-((S)-2-アミノブチリル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル-塩酸塩 (600mg) とジイソプロピルエチルアミン (0.34ml) のジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に加え、室温で19時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に5%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を結晶化 (酢酸エチル-ヘキサン) し、表題化合物 (658mg) を得た。¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0.80-0.96 (9H, m), 1.10-1.16 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.45-1.55 (1H, m), 1.60-1.90 (3H, m), 3.02 (1H, dd, J = 7.8, 15.6 Hz), 3.12 (1H, dd, J = 5.6, 15.6 Hz), 3.59-3.73 (3H, m), 3.89-3.93 (2H, m), 4.16-4.24 (1H, m), 4.28-4.34 (2H, m), 5.43 (1H, dd, J = 5.6, 7.8 Hz), 6.72 (1H, s), 7.15-7.30 (15H, m).

【0077】

実施例 16

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(L-イソロイシル-(S)-2-アミノブチリル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(tert-ブトキシカルボニル-L-イソロイシル-(S)-2-アミノブチリル)アミノ-2, 3, 4

， 6-テトラヒドロキシヘキサノイル] アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル (300mg) の酢酸エチル (10ml) 溶液に 4N 塩化水素酢酸エチル (20ml) 溶液を加え室温で 2 時間攪拌し、濃縮した。残留物をダイアイオン CHP-20P カラムクロマトグラフィー (水と 10% アセトニトリル水溶液で溶出) で精製し、再結晶 (メタノール-酢酸エチル) して表題化合物 (80mg) を得た。¹H-NMR (D₂O) δ: 0.89-0.95 (9H, m), 1.15-1.30 (1H, m), 1.40-1.60 (1H, m), 1.71-2.04 (3H, m), 2.75 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.63-3.73 (3H, m), 3.86-3.91 (2H, m), 4.21-4.34 (3H, m), 5.19 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.25-7.35 (5H, m).

【0078】

実施例 17

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(tert-ブトキシカルボニル-L-メチオニル-(S)-2-アミノブチリル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル

tert-ブトキシカルボニル-L-メチオニン (242mg) のアセトニトリル (10ml) 溶液に、N-ヒドロキシコハク酸イミド (134mg) とジシクロヘキシルカルボジイミド (220mg) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を (S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-((S)-2-アミノブチリル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル-塩酸塩 (600mg) とジイソプロピルエチルアミン (0.34ml) のジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に加え、室温で 19 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に 5% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を結晶化 (酢酸エチル-ヘキサン) して表題化合物 (663mg) を得た。¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0.97 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.43 (9H, s), 1.60-1.77 (2H, m), 1.81-1.92 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.48-2.60 (2H, m), 3.02 (1H, dd, J = 7.6, 15.6 Hz), 3.13 (1H, dd, J = 6.2, 15.6 Hz), 3.59-3.71 (3H, m), 3.87-3.93 (1H, m), 4.15-4.32 (4H, m), 5.43 (1H, dd, J = 6.2, 7.6 Hz)

, 6.73 (1H, s), 7.14-7.32 (15H, m).

【0079】

実施例 18

(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(L-メチオニル-(S)-2-アミノブチリル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸

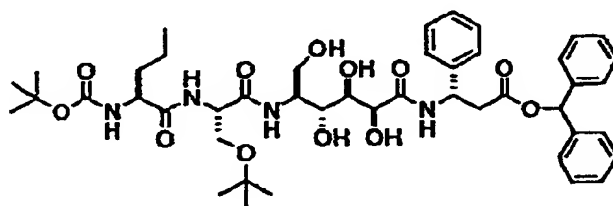
(S)-3-[(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(tert-ブトキシカルボニル-L-メチオニル-(S)-2-アミノブチリル)アミノ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロキシヘキサノイル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸 ジフェニルメチルエステル (300mg) の酢酸エチル (10ml) 溶液に 4N 塩化水素酢酸エチル (20ml) 溶液を加え室温で 2 時間攪拌し、濃縮した。残留物をダイアイオン CHP-20P カラムクロマトグラフィー (水と 10% アセトニトリル水溶液で溶出) で精製し、再結晶 (メタノール-酢酸エチル) して表題化合物 (70mg) を得た。¹H-NMR (D₂O) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.72-1.87 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.10-2.21 (2H, m), 2.58 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.70 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.63-3.72 (3H, m), 3.84-3.90 (1H, m), 4.12 (1H, t, J = 7.0 Hz), 4.20-4.35 (3H, m), 5.16 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.25-7.36 (5H, m).

【0080】

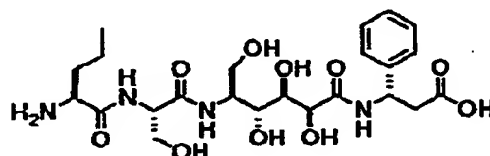
上述の実施例で得られた化合物の構造式を以下に示す。

【化 17】

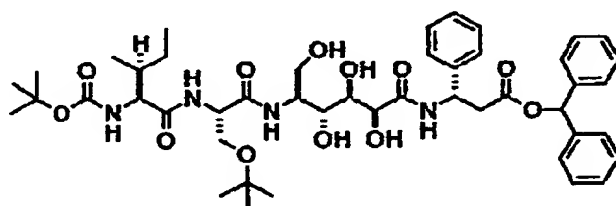
実施例1の化合物



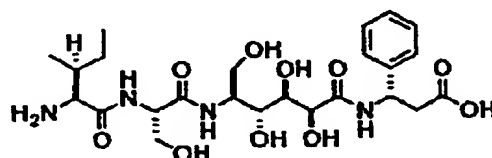
実施例2の化合物



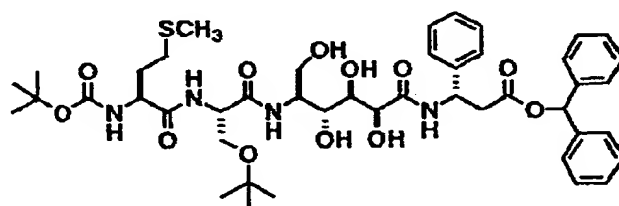
実施例3の化合物



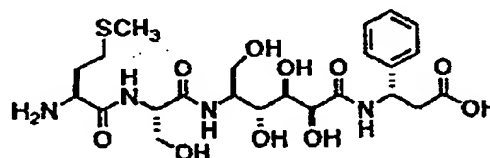
実施例4の化合物



実施例5の化合物



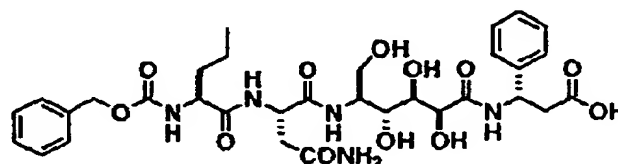
実施例6の化合物



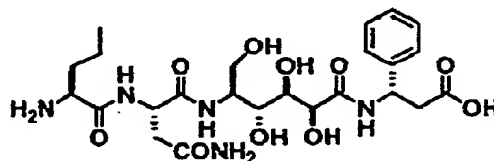
【0081】

【化18】

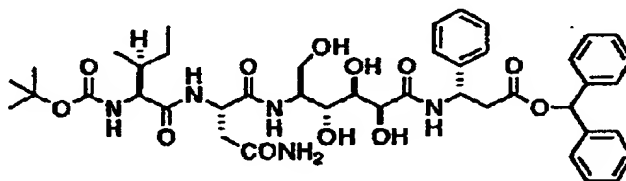
実施例7の化合物



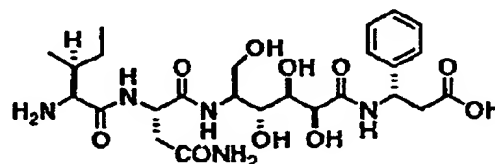
実施例8の化合物



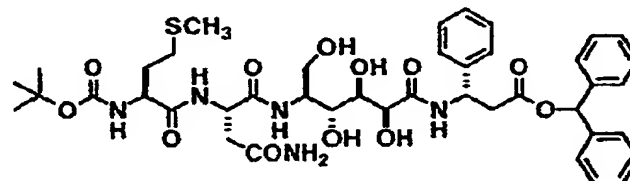
実施例9の化合物



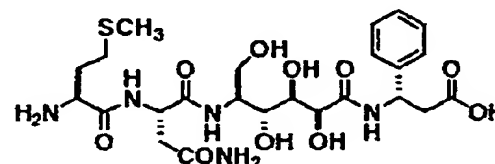
実施例10の化合物



実施例11の化合物



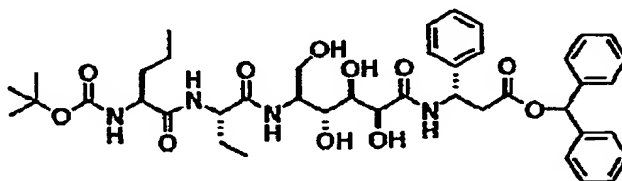
実施例12の化合物



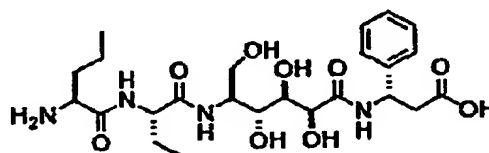
【0082】

【化19】

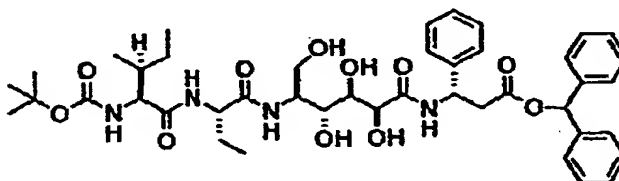
実施例13の化合物



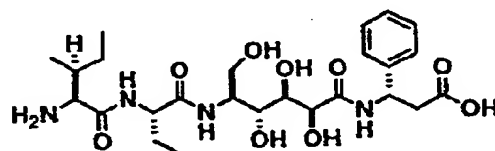
実施例14の化合物



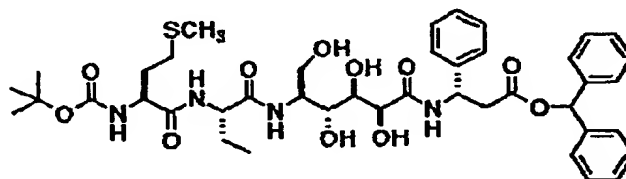
実施例15の化合物



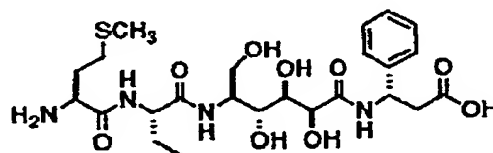
実施例16の化合物



実施例17の化合物



実施例18の化合物



【0083】

実験例1

ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) に対する *in vitro* 抗菌活性試験

被験菌として、ヘリコバクター・ピロリ (NCTC 11637) 菌を使用し、被験化合物の抗菌活性は以下の方法〔寒天希釈 (Agar Dilution) 法〕によって測定した。被験化合物をジメチルスルホキシドに溶解し、滅菌蒸留水で2倍ずつ段階的に希釈することによって被験サンプルを調製した。培地として7%馬血液加 Brucella agar を使用し、調製した被験サンプル2ミリリットルを、各々7%馬血液加 Brucella agar 18ミリリットルと混和することによって、測定用平板を作製した。ヘリコバクター・ピロリ菌は、2.5%牛胎児血清添加 Brucella broth 培地を使用して、CampyPak™ (BBL^R Beckton Dickinson Microbiology Systems) を挿入したガスパックジャー中で、37℃、20時間振盪培養して、種菌液とした。2.5%牛胎児血清添加 Brucella broth 培地を用いて約 10^6 CFU/ml に調製した菌液5マイクロリットルを、各々の測定用平板に接種し、CampyPak™ と水を含ませた脱脂綿を挿入したガスパックジャー中で、37℃、4日間培養した。培養後、菌株の発育を肉眼で観察し、菌株の発育が観察されない最低濃度を該被験化合物のMIC値 (最小発育阻止濃度) とした。実施例14および16の化合物は各々、0.006以下および0.025 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) のMIC値を示した。

【0084】

実験例2

in vivo 抗菌活性試験

スナネズミ (MON/Jms/Gbs、雄、5週齢) を20時間絶食させた後、ヘリコバクター・ピロリ TN2GF4 を $10^{7.58}$ CFU 胃内に接種した。感染2週間後から、0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁した被験化合物の $30\text{ mg}/\text{kg}$ を1日1回、2日間経口投与した。最終投与翌日に該感染スナネズミの胃を摘出し、これを3mlのブルセラ液 (brucella broth) 中で破碎し、その破碎物の段階希釈系列を活性炭添加変法 Skirrow 培地に接種して微好気条件下37℃で4日間培養を行い、菌の発育の有無をもとに除菌効果を求めた。

結果を〔表1〕に示す。なお、細菌数は平均±標準誤差で表し、対照群に対し

て Dunnett 検定を行った。

【表 1】

| 検体 | 投与容量 (mg/kg) | 除菌率 (%) | 細菌検索 (logCFU/胃壁) |
|---------------------|-----------------|------------|---------------------|
| 対照 (0.5%メチルセルロース溶液) | 0 | 0/4 (0) | 6.62±0.06 |
| 実施例 14 の化合物 | 30 | 1/4 (25) | 2.23±0.48** |
| 実施例 16 の化合物 | 30 | 1/4 (25) | 2.25±0.32** |

**P<0.01 vs 対照 (Dunnett検定による)

〔表 1〕に示す通り、実施例 14 および 16 の化合物 30 mg/kg を 1 日 1 回、2 日間の投与により、胃内感染菌数を減少させることができた。実施例 14 および 16 の化合物においては、感染スナネズミ 4 匹のうち 1 匹において除菌が達成された。従って、ヘリコバクター・ピロリ感染に起因する胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃癌の予防および治療に本発明製剤が有効であることが分かる。

【0085】

実験例 3

ヘリコバクター・ピロリ感染 2 週後のスナネズミ (MON/Jms/Gbs) に後述の製剤例 2 で得られた実施例 14 の化合物を含有する胃粘膜付着性製剤 (表中、実施例 14 の化合物 AdMMS と表記)、化合物 14 含有 0.5% メチルセルロース懸濁液 (表中、実施例 14 の化合物懸濁液と表記) を、実施例 14 の化合物として AdMMS は 3mg/kg、実施例 14 の化合物懸濁液は 10mg/kg となるようにそれぞれ一日 2 回 7 日間経口投与した。最終投与 16 時間後に胃を摘出し、胃破砕物を活性炭添加変法 Skirrow 培地に接種して微好気下に 4 日間培養後、生菌数を測定した。結果を〔表 2〕に示した。

【表 2】

| 製剤 | 投与容量 (mg/kg) | 除菌率 (%) | 細菌検索 (logCFU/胃壁) |
|-----------------------|-----------------|------------|---------------------|
| 対照 (0.5% メチルセルロース溶液) | 0 | 0/5 (0) | 6.15 ± 0.15 |
| 実施例 14 の化合物 A D M M S | 3 | 5/5 (100) | N. D ** |
| 実施例 14 の化合物懸濁液 | 10 | 3/5 (60) | 2.18 ± 0.44** |

**P < 0.01 v s 対照 (Dunnett 検定による) ; ND : not detected

【表 2】 から明らかな通り、実施例 14 の化合物を含有する胃粘膜付着性製剤は懸濁液の 1 / 3 以下の投与量で同等以上のヘリコバクター・ピロリ除菌効果を示した。

【0086】

製剤例 1

本発明化合物またはその塩を有効成分として含有してなる、ヘリコバクター・ピロリ感染症治療剤として使用する場合、次のような処方によって製造することができる。

1. カプセル剤

| | |
|------------------|--------|
| (1) 実施例 14 の化合物 | 100 mg |
| (2) ラクトース | 90 mg |
| (3) 微結晶セルロース | 70 mg |
| (4) ステアリン酸マグネシウム | 10 mg |
| 1 カプセル | 270 mg |

(1)、(2) と (3) の全量および (4) の 1 / 2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

2. 錠剤

| | |
|-----------------|--------|
| (1) 実施例 14 の化合物 | 100 mg |
| (2) ラクトース | 35 mg |
| (3) コーンスターチ | 150 mg |
| (4) 微結晶セルロース | 30 mg |

(5) ステアリン酸マグネシウム 5 mg

1 錠 320 mg

(1)、(2)と(3)の全量および(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

【0087】

製剤2

硬化ヒマシ油（フロイント産業（株）、商品名 ラブリワックス101）84gを秤量し、80℃に加温溶解した。これに実施例14の化合物を1gついでアクリル酸系重合体（和光純薬（株）、商品名 ハイビスワコー104）10g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業（株）、商品名 LH-31）5gを順次添加し、80℃に保って2時間攪拌し分散させた。溶融混合物を2400rpmで回転している直径15cmのアルミ製ディスクに50g/分の速度で滴下することにより42メッシュの篩を通過する球状の細粒剤が得られた。

【0088】

【発明の効果】

本発明の化合物（I）は、ヘリコバクター・ピロリに代表されるヘリコバクター属菌に対して極めて特異的な強い抗菌活性を有する。従って、化合物（I）を使用すれば、ヘリコバクター属菌（特にヘリコバクター・ピロリ）に対する従来の抗菌剤の有効量より非常に少ない投与量で望ましい抗ヘリコバクター・ピロリ剤としての効果を得ることができる。

化合物（I）は、ヘリコバクター属菌に起因する十二指腸潰瘍、胃潰瘍、慢性胃炎、胃癌等の各種の疾患の予防又は治療に有効であり、ヘリコバクター・ピロリは潰瘍を再発させる大きな原因でもあるため、化合物（I）は潰瘍の再発防止にも有効である。

また、化合物（I）は、スタフィロコッカス属菌またはバチルス属菌等のグラム陽性菌、およびエッシェリヒア属、シウドモナス属、プロテウス属、クレブシエラ属、ゼラチア属、サルモネラ属、シテロバクター属およびアルカリゲネス属等のようなグラム陰性菌に対する抗菌作用を示さない。従って、化合物（I）はヘリコバクター属細菌の疾患の予防または治療に選択的に有効であり、その他の

細菌および真菌類への影響が極めて少なく、副作用のない安全な薬剤として使用し得る。

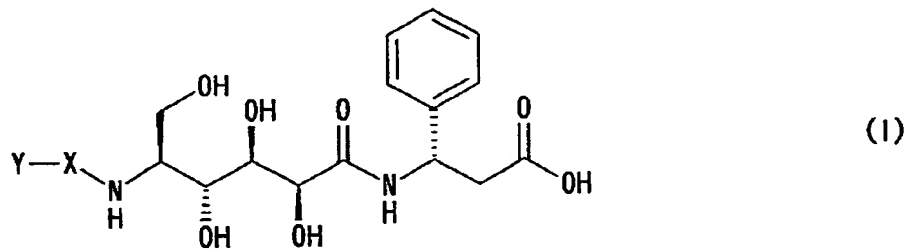
【書類名】要約書

【要約】

【課題】ヘリコバクター属菌に対して極めて特異的な強い抗菌活性を示す化合物を提供する。

【解決手段】式：

【化 1】



〔式中、XはL-セリン残基、L-アスパラギン残基または（S）-2-アミノ酪酸残基を、Yはα-L-アミノ酸残基を示す〕で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグ。

【選択図】なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002934]

1. 変更年月日 1992年 1月22日

[変更理由] 住所変更

住 所 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
氏 名 武田薬品工業株式会社